



УКРАЇНА

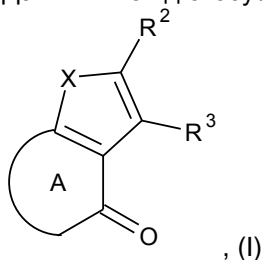
(19) **UA** (11) **101021** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)**C07D 471/04** (2006.01)**C07D 498/04** (2006.01)**C07D 513/04** (2006.01)**A61P 35/00****A61K 31/4355** (2006.01)**A61K 31/4365** (2006.01)**A61K 31/437** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2010 11405	(72) Винахідник(и): Фуджії Нобухіро (JP), Огуро Юя (JP), Сасакі Сатоші (JP), Кондо Шігеру (JP)
(22) Дата подання заявки: 25.02.2009	(73) Власник(и): ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2013	(74) Представник: Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2008-045134, 2008-256755	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 0587473 (A1), 16.03.1994 WO 2004058772 (A1), 15.07.2004 WO 2007022268 (A2), 22.02.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.02.2008, 01.10.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP, JP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.10.2010, Бюл.№ 20	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2013, Бюл.№ 4	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/JP2009/054007, 25.02.2009	

(54) КОНДЕНСОВАНА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНА ПОХІДНА ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполуки, що має сильну Smo-інгібіторну дію та низьку токсичність, яка є в достатній мірі задовільною як фармацевтичний продукт.

Даний винахід стосується сполуки, представленої формулою



в якій кільце А є 5-7-членним кільцем, що необов'язково має замісник(и), причому замісники є необов'язково зв'язаними один з іншим з утворенням кільця; Х означає О, S або NR¹ (R¹

UA 101021 C2

означає атом водню або вуглеводневу групу, що необов'язково має замісник(и)); R^2 означає карбамоїл, що необов'язково має замісник(и); і R^3 означає гідрокси, що необов'язково має замісник(и), або її солі.

Галузь винаходу

Представлений винахід стосується конденсованої гетероциклічної похідної та її застосування. Більш конкретно, представлений винахід стосується сполуки, що має сильну Smo інгібувальну активність і є придатною для профілактики або лікування раку, та її застосування.

5 Передумови створення винаходу

Вивчення морфогенезу в процесі стадії розвитку здійснювалось на основі скринінгу варіантів з використанням *Drosophila*. Було виявлено Hedgehog ген (hh) як один з генів, що викликає морфологічну аномальність розвитку ембріону дрозофіли, внаслідок його мутації. Продуктом Hedgehog гена (Hh) є секреторний білок, який утворюється як приблизно 45 кДа прекурсор і 10 потім ділиться, внаслідок автолізу, на 20 кДа N-термінальний бічний домен, який є головним діючим компонентом, і 25 кДа C-термінальний бічний домен. 20 кДа N-термінальний бічний домен, який є головним діючим компонентом, модифікують жирною кислотою на N-термінальному кінці і холестеролом на його C-термінальному кінці. Система сигнальної трансдукції хеджхог (Hedgehog) утворюється білковою групою, описаною нижче. Hh рецептором є Patched (Ptc), який є трансмембранним білком дванадцятого типу. Ptc діє на Smoothed (Smo), який є трансмембранним білком сьомого типу, і пригнічує (супресує) дію Smo за відсутності Hh. Коли Hh зв'язується з рецептором Ptc, супресія Smo послаблюється і Smo активується. Сигнал, що виникає при активації Smo, активує транскрипцію фактора Ci, який регулює експресію групи генів, що залучаються в морфогенез (непатентний документ 1).

20 Провідний шлях, що відповідає *Drosophila* Hedgehog системі сигнальної трансдукції, був також підтверджений у ссавців. У людей, наприклад, відомі три типи генних продуктів, Sonic hedgehog (Shh), Indian hedgehog (Ihh) і Desert hedgehog (Dhh), що відповідають *Drosophila* Hh, і піддаються пост-трансляційній модифікації, як у *Drosophila* Hh (непатентний документ 2). В людському Shh, 19 кДа діючий компонент вищеплюється з 45 кДа прекурсорного білка аутолізом, і до N-термінального кінця та C-термінального кінця додають жирну кислоту та холестерол, відповідно (непатентний документ 3). Вважається, що така модифікація повинна 25 бути визначальною для підтримання Shh активності і, наприклад, 40-кратне підвищення активності досягалось додаванням пальмітинової кислоти до рекомбінантного людського Shh *Escherichia coli*, що не мав модифікацій жирною кислотою на N-термінальному кінці, і 160-кратне підвищення активності досягалось додаванням міристинової кислоти (непатентний документ 4). З іншого боку як людський ген, що відповідає *Drosophila* Smo, відомий людський Smo, а як людський ген, що відповідає *Drosophila* Ptc, відомі два типи Ptc1 і Ptc2. Крім того, вважається, що транскрипційним фактором, що відповідає *Drosophila* Ci, повинен бути у людини Gli, і відомі 3 типи Gli1, Gli2 та Gli3 (непатентний документ 5). Shh/Ihh/Dhh кожний зв'язується з Ptc1 і активує Smo шляхом інгібування зв'язку між Ptc1 та Smo. Shh/Ihh/Dhh також зв'язуються з Ptc2, Hip1, Gas1 та Cdo/Boc, крім Ptc1, та регулюють активацію Smo. Сигнальна трансдукція від Smo викликає внутрішньоядерну локалізацію Gli1 та Gli2, і активує транскрипцію Gli1 (непатентний документ 6).

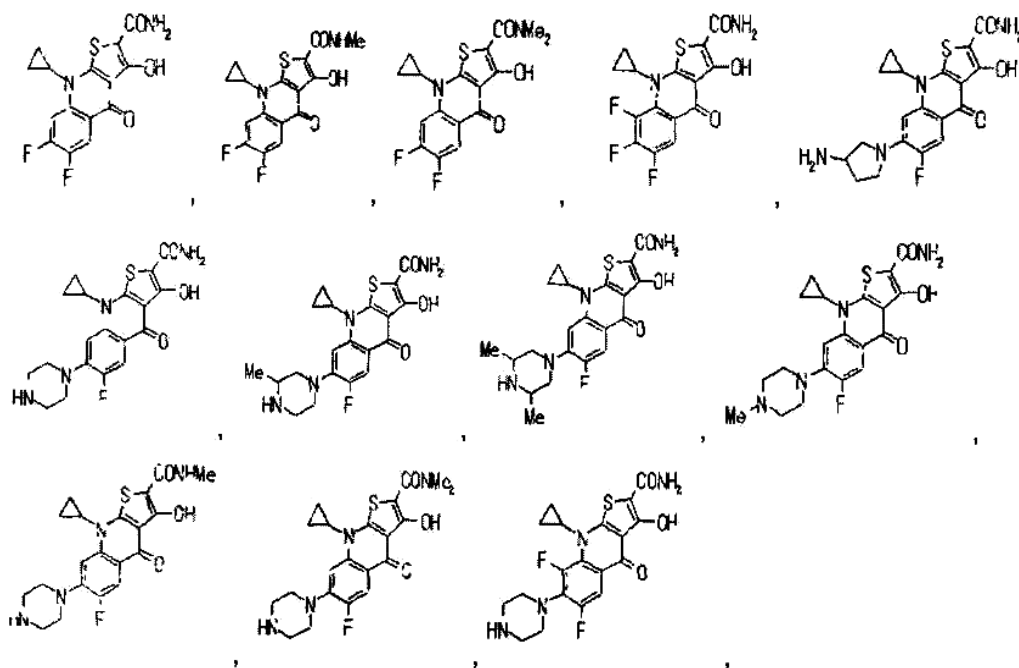
40 Hedgehog сигнал у ссавців також залучається в морфогенез на стадіях розвитку. У людини, наприклад, пацієнти з ариненцефалією, яка є уродженою аномалією розвитку, виявляли мутації в Shh (непатентний документ 7). Крім того, було підтверджено, що натуральна сполука циклопамін, що походить з чемериці білої, відома як сполука, яка викликає Cyclopia у овець (непатентний документ 8), інгібує Smo по механізмі його дії (непатентний документ 9). Крім того, було отримано Shh нокаутну мишу, і було виявлено, що її фенотип включає Cyclopia, 45 патологію розвитку кінцівок (непатентний документ 10), та патологію розвитку нервових пластинок (непатентний документ 11).

Hedgehog сигнал є по суті сигналом розвитку, який активується в тканинах пухлин і діє як сигнал росту ракових клітин та сигнал виживаності. Вважається, що Hedgehog сигнал в тканинах пухлини діє на ріст та виживаність ракових клітин в аутокринному режимі, або 50 функціонує між раковими клітинами та раковими інтерстиціальними клітинами в паракринному режимі (непатентний документ 12). В аутокринному режимі він працює на ріст та підтримання ракових клітини через активацію транскрипції під дією Gli-1, шляхом контролювання аномального клітинного циклу внаслідок підвищеної експресії цикліну D та зменшеної експресії p21, стимулювання сигналу проліферації шляхом активації EGFR шляху та ін... З іншого боку, в паракринному режимі, оскільки Shh, що експресується в ракових клітинах, діє на Smo в ракових інтерстиціальних клітинах, фактори росту, такі як інсуліноподібний фактор росту-1, фактор росту фібробластів, тромбоцитарний фактор росту та їм подібні, передаються від ракових інтерстиціальних клітин до ракових клітин, і впливають на ріст та виживаність ракових клітин. Вважається, що стимулювання VEGF, PDGF шляху та їм подібних під дією Gli-1 активує 60 ангіогенез в пухлині (непатентний документ 13). Що стосується механізму стимулювання

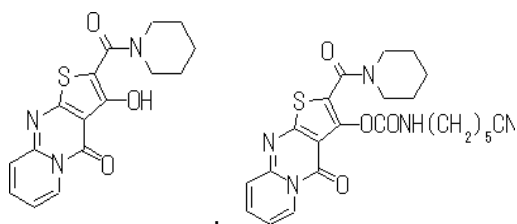
Hedgehog сигналу, то повідомлялось про рак, в процесі розвитку якого Hedgehog сигнал стимулюється внаслідок мутації Ptch1, та рак, розвиток якого стимулюється надекспресією Shh, який є одним з лігандів (непатентний документ 14). Як рак, в розвитку якого Hedgehog сигнал стимулюється внаслідок мутації, відомі базально-клітинний рак та медулобластома, а мутації Ptch1, що спостерігаються при цих різновидах раку, активують Hedgehog сигнал в ліганд-незалежний спосіб (непатентний документ 15). Як рак, в розвитку якого Hedgehog сигнал стимулюється надекспресією Shh, повідомлялось про рак підшлункової залози (непатентний документ 16) та йому подібні. Вважається, що у трансгенної миші, у якій Shh примусово експресується в підшлунковій залозі, Hedgehog сигнал залучається не тільки в ріст та підтримання ракового захворювання, але також і в онкогенний процес, оскільки в підшлунковій залозі було виявлене PanIN-подібне ураження на початкових стадіях розвитку раку (непатентний документ 17). Крім того, вважається, що Hedgehog сигнал діє на ріст та виживаність ракових стовбурових клітин та відіграє ключову роль в метастазуванні або постоперативному рецидиві росту пухлини та їм подібних (непатентний документ 18).

Як інгібітор Hedgehog сигналу відомі наступні сполуки. Повідомлялось, що циклопамін, який є природною Smo інгібіторною сполукою, виявляє супресивну дію на ріст пухлини при гліомі (непатентний документ 19) і подібних. Як синтетичні низькомолекулярні сполуки, що інгібують Smo, доповідалось про CUR-61414 (непатентний документ 20) і SANT-1, 2, 3, 4 (непатентний документ 21). Повідомлялось стосовно Hedgehog сигнального інгібіторного антитіла, що введення анти-Shh антитіла 'голій' (безтимусній) миші, якій було трансплантовано клітини колоректального раку лінії HT-29, викликало регресію раку (патентний документ 1).

Як сполуку, подібну до сполуки, описаної в даному описі, патентний документ 2 описує наступні сполуки, що мають антибактеріальну активність.



Як сполуку, що має антибактеріальну активність, патентний документ 3 описує наступні сполуки.



патентний документ 1: WO2004/020599

патентний документ 2: JP-A-3-223289

патентний документ 3: WO93/13664

непатентний документ 1: Curr. Opin. Genet. Dev., том 12, стор. 503-511 (2002)

непатентний документ 2: Cell, том 103, стор. 371-374 (2000)

непатентний документ 3: J. Biol. Chem., том 273, стор. 14037-14045 (1998)

5 непатентний документ 4: Biochemistry, том 40, стор. 4359-4371 (2001)

непатентний документ 5: Nature Rev. Cancer, том 2, стор. 361-372 (2002)

непатентний документ 6: Curr. Opin. Cell Biol., том 19, стор. 159-165 (2007)

непатентний документ 7: Nat. Genet., том 14, стор. 357-360 (1996)

непатентний документ 8: Am. J. Vet. Res., том 24, стор. 1164-1175 (1963)

10 непатентний документ 9: Development, том 125, стор. 3553-3562 (1998)

непатентний документ 10: Nature, том 383, стор. 407-413 (1996)

непатентний документ 11: Cell, том 111, стор. 63-75 (2002)

непатентний документ 12: Nat. Rev. Drug Discov., том 5, стор. 1026-1033 (2006)

непатентний документ 13: Clin Cancer Res., том 12, стор. 5924-5928 (2006)

15 непатентний документ 14: Nature Rev. Cancer, том 3, стор. 903-911 (2003)

непатентний документ 15: Am. J. Med. Gen., том 123A, стор. 5-28 (2003)

непатентний документ 16: Nature, том 425, стор. 846-851 (2003)

непатентний документ 17: Nature, том 425, стор. 851-856 (2003)

непатентний документ 18: Trends Cell Biol., том 17, стор. 438-227 (2007)

20 непатентний документ 19: Development, том 128, стор. 5201-5212 (2001)

непатентний документ 20: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., том 100, стор. 4616-4621 (2003)

непатентний документ 21: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., том 99, стор. 14071-14076 (2002)

Розкриття винаходу

Проблеми, що вирішуються винаходом

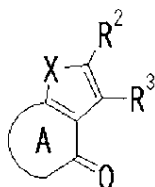
25 Задачею даного винаходу є одержання сполуки, що має надзвичайну Smo інгібувальну активність, низьку токсичність та в достатній мірі задовольняє вимогам як фармацевтичний продукт.

Автори даного винаходу провели інтенсивні дослідження в намаганні розв'язати вищезгадані проблеми і виявили, що сполука, представлена наступною формулою, та її солі мають сильну Smo інгібувальну активність, що стало завершенням даного винаходу.

30

Відповідно, об'єктами представленого винаходу є:

[1] Сполука, представлена наступною формулою



(I)

35

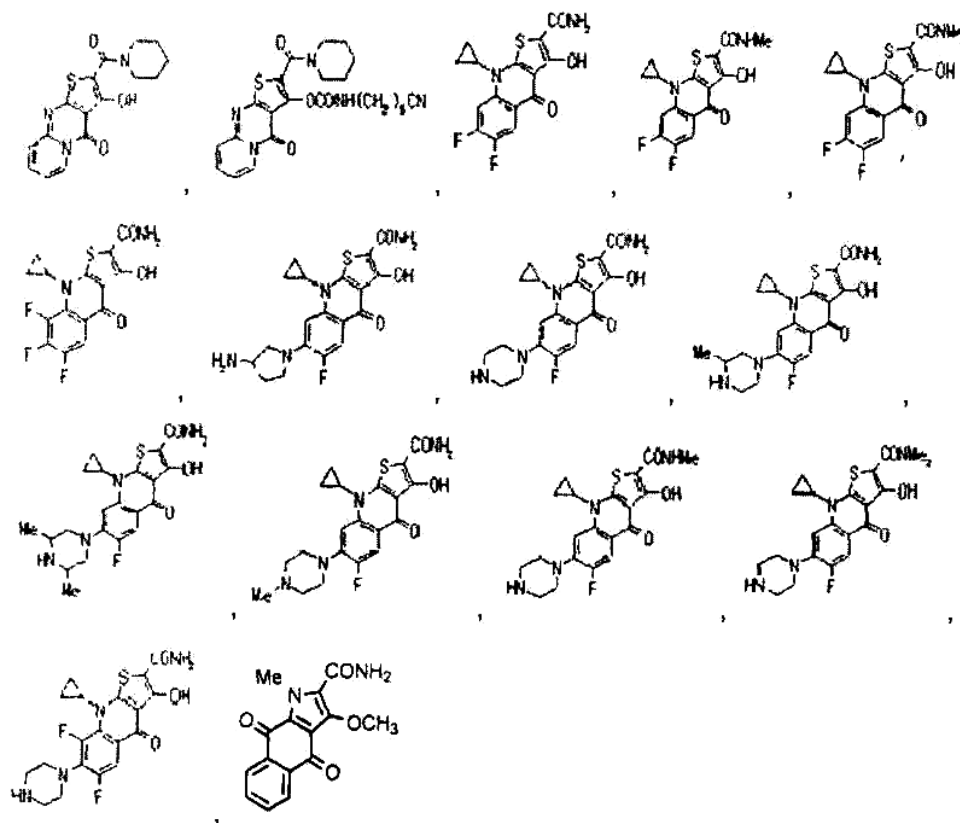
в якій А означає 5- – 7-членне кільце, що необов'язково має замісник(и), причому замісники є необов'язково зв'язаними один з іншим з утворенням кільця;

Х означає О, S або NR¹ (R¹ є атомом водню або вуглеводневою групою, що необов'язково має замісник(и));

40

R² означає карбамоїлом, що необов'язково має замісник(и); і

R³ означає гідрокси, що необов'язково має замісник(и), за винятком наступних сполук;



(тут надалі скорочено згадувана як сполука (I)) або її солі.

[2] Сполука, визначена вище в [1], яка представлена формулою

5

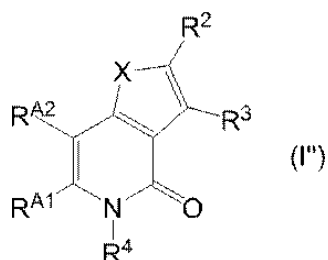
в якій

X , R^2 і R^3 є такими, як визначено у вищезгаданому пункті [1],

10 R^{AA1} і R^{AA2} є однаковими або різними і кожний є атомом водню або замісником, або R^{AA1} і R^{AA2} є необов'язково зв'язаними один з іншим з утворенням 5- – 7-членного кільця, що необов'язково має замісник(и), і

R^4 означає атом водню або вуглеводневу групу, що необов'язково має замісник(и)
(тут надалі інколи зазначена як сполука (I''')).

15 [3] Сполука, визначена вище в [2], яка представлена формулою



в якій

X , R^2 і R^3 є такими, як визначено у вищезгаданому пункті [1],

R^{A1} і R^{A2} є однаковими або різними і кожний є атомом водню або замісником, і

5 R^4 означає атом водню або вуглеводневу групу, що необов'язково має замісник(и)
(тут надалі інколи зазначена як сполука (I')).

[4] Сполука, визначена вище в [3], в якій X означає O, S або $N(C_{1-6}$ алкіл),

R^2 означає карбамойл, що необов'язково має замісник(и),

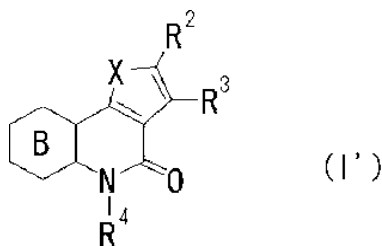
R^3 означає гідрокси, що необов'язково має C_{1-6} алкіл, який необов'язково має замісник(и),

10 R^{A1} означає атом водню або C_{1-6} алкільну групу,

R^{A2} означає атом водню або C_{1-6} алкільну групу, і

R^4 означає атом водню або C_{1-6} алкіл, що необов'язково має замісник(и).

[5] Сполука, визначена вище в [1], яка представлена формулою



15

в якій

X , R^2 і R^3 є такими, як визначено у вищезгаданому пункті [1],

кільце B є 6-членним кільцем, що необов'язково має замісник(и); і

20 R^4 означає атом водню або вуглеводневу групу, що необов'язково має замісник(и)
(тут надалі інколи зазначена як сполука (I')).

[6] Сполука, визначена вище в [5], в якій кільце B є 6-членним кільцем, що необов'язково має замісник(и),

X означає O, S або $N(C_{1-6}$ алкіл),

25 R^2 означає карбамойл, що необов'язково має замісник(и),

R^3 означає гідрокси, що необов'язково має C_{1-6} алкіл, який необов'язково має замісник(и) і

R^4 означає атом водню або C_{1-6} алкіл, що необов'язково має замісник(и).

[7] N-[1-(2-Гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід або його сіль.

30 [8] N-[1-(Гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід або його сіль.

[9] 3-Етокс-6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксамід або його сіль.

35 [10] N-[1-(Гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксамід або його сіль.

[11] 6-Етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксамід або його сіль.

[12] Проліки сполуки, визначеної вище в пункті [1].

[13] Фармацевтичний агент, що містить сполуку, визначену вище в пункті [1], або її проліки.

40 [14] Фармацевтичний агент, визначений вище в пункті [13], який є Smo інгібітором.

[15] Фармацевтичний агент, визначений вище в пункті [13], який є агентом для профілактики або лікування раку.

[16] Спосіб інгібування Smo у ссавця, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки, визначеної вище в пункті [1], або її проліків.

45 [17] Спосіб профілактики або лікування раку у ссавця, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки, визначеної вище в пункті [1], або її проліків.

[18] Застосування сполуки, визначеної вище в пункті [1], або її проліків для одержання Smo інгібітора.

50 [19] Застосування сполуки, визначеної вище в пункті [1], або її проліків для одержання агента для профілактики або лікування раку.

В даному описі сполука (I) охоплює сполуку (I'), сполуку (I') і сполуку (I''').

(Ефективність винаходу)

Оскільки сполука даного винаходу має сильну Smo інгібіторну дію, вона може бути клінічно корисним агентом для профілактики або лікування раку, інгібітором розвитку раку та агентом, що пригнічує метастазування раку.

(Детальний опис винаходу)

5 Даний винахід пояснюється детально нижче.

В сполучі (I), X означає O, S або NR^1 (R^1 є атомом водню або вуглеводневою групою, що необов'язково має замісник(и)).

10 Приклади "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)" для R^1 включають алкіл, що необов'язково має замісник(и), алкеніл, що необов'язково має замісник(и), алкініл, що необов'язково має замісник(и), циклоалкіл, що необов'язково має замісник(и), арил, що необов'язково має замісник(и) і подібні.

Приклади "алкілу" для згаданого вище "алкілу, що необов'язково має замісник(и)" включають C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил) і подібні.

15 Приклади замісника для згаданого вище "алкілу, що необов'язково має замісник(и)" можуть включати наступні "замісники групи А" та подібні, і в приданому(их) положенні(ях) можуть бути присутніми від 1 до 5 (переважно від 1 до 3) замісників:

(Замісники групи А)

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду),

20 (2) ціано,

(3) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил), що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з

(1') C_{6-10} арилу (наприклад, фенілу, нафтилу),

(2') аміно,

25 (3') C_{1-6} алкоксикарбоніламіно (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно),

(4') гідрокси,

(5') C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси) і

(6') гетероциклічної групи (наприклад, піролідинілу, бензодіоксолілу),

30 (4) C_{2-6} алкеніл (наприклад, вініл, аліл),

(5) C_{2-6} алкініл (наприклад, етиніл, пропаргіл),

(6) C_{3-6} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил), що необов'язково має одну гідроксигрупу,

35 (7) C_{6-10} арил (наприклад, феніл, нафтил), що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з

(a) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору),

(b) гідрокси,

(c) ціано,

(d) C_{1-6} алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфонілу), і

40 (e) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси), що необов'язково має 1-3 атома галогену (наприклад, атом фтору),

(8) C_{1-6} алкілкарбоніл (наприклад, ацетил, етилкарбоніл, пропілкарбоніл, бутилкарбоніл), що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з

(1') гідрокси,

45 (2') C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси),

(3') аміно,

(4') C_{1-6} алкіламіно (наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно),

(5') C_{1-6} алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфонілу), і

(6') C_{1-6} алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),

50 (9) C_{6-10} арилкарбоніл (наприклад, бензоїл, нафтоїл), що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з

(a) атома галогену (наприклад, атома хлору), і

(b) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),

(10) карбамоїл,

55 (11) C_{1-6} алкілкарбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл), що необов'язково має одну гідроксигрупу,

(12) ді- C_{1-6} алкілкарбамоїл (наприклад, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл),

(13) C_{6-10} арилкарбамоїл (наприклад, фенілкарбамоїл, нафтилкарбамоїл),

- (14) 5- – 7-членний циклічний карбамоїл (наприклад, 1-піролідинілкарбоніл, 1-піперидилкарбоніл, 1-піперазинілкарбоніл, 4-морфолінілкарбоніл, 4-тіоморфолінілкарбоніл, 1-гомопіперазинілкарбоніл),
- (15) карбоксил,
- 5 (16) C₁₋₆ алкоксикарбоніл (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бутоксикарбоніл),
- (17) C₆₋₁₀ арилоксикарбоніл (наприклад, феноксикарбоніл),
- (18) аміно, що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
- (a) C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, трет-бутоксикарбонілу), і
- (b) C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу), що необов'язково має один гідрокси
- 10 або C₁₋₆ алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),
- (19) C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно),
- (20) ді-C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно), що необов'язково має один гідрокси,
- 15 (21) C₁₋₆ алкілкарбоніламіно (наприклад, ацетиламіно, етилкарбоніламіно), що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з
- (a) C₁₋₆ алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),
- (b) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси) і
- (c) гідрокси,
- 20 (22) ді-(C₁₋₆ алкілкарбоніл)аміно (наприклад, ді-(ацетил)аміно, ді-(етилкарбоніл)аміно, ди-(пропілкарбоніл)аміно),
- (23) C₁₋₆ алкоксикарбоніламіно (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, трет-бутоксикарбоніламіно),
- (24) N-C₁₋₆ алкіл-N-(C₁₋₆ алкілкарбоніл)аміно (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно, N-ацетил-
- 25 N-етиламіно),
- (25) уреїдо,
- (26) C₁₋₆ алкілуреїдо (наприклад, метилуреїдо, етилуреїдо),
- (27) гідрокси,
- (28) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси,
- 30 втор-бутокси, трет-бутокси), що необов'язково має 1-3 C₆₋₁₀ арили (наприклад, феніл),
- (29) C₆₋₁₀ арилокси (наприклад, фенокси, нафтокси),
- (30) гетероциклічна група (наприклад, 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група, така як 1-піроліл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 1-піразоліл, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 2-піразиніл, 2-фурил, 2-тіазоліл, 4-піримідиніл та подібні; 3- – 8-членна неароматична
- 35 гетероциклічна група, така як 3-азетидиніл, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл, 3-піролідиніл, 1-піперидил, 2-піперидил, 3-піперидил, 4-піперидил, 1-піперазиніл, 1-морфолініл, морфоліно, 2-тетрагідротіопіран-4-іл, тетрагідропіран-4-іл, 3-азепаніл, 4-азепаніл та подібні; група, отримана конденсацією неароматичної гетероциклічної групи, такої як 1,3-бензодіоксол-5-іл та йому подібні, та бензольного кільця), що необов'язково має від 1 до 3 (переважно 1 або
- 40 2) замісників, вибраних з
- (1') C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу), що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з
- (a) атома галогену (наприклад, атома фтору), і
- (b) гідрокси,
- 45 (2') гідрокси,
- (3') оксо,
- (4') ціано,
- (5') карбамоїлу,
- (6') C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
- 50 (7') C₁₋₆ алкілкарбамоїлу (наприклад, метилкарбамоїлу),
- (8') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, трет-бутоксикарбонілу), і
- (9') C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, ацетилу, пропіонілу), що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з
- (a) гідрокси,
- 55 (b) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси),
- (c) аміно,
- (d) C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно),
- (e) ді-C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, диметиламіно) і
- (f) C₁₋₆ алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),
- 60 (31) оксо,

(32) тіоксо,

(33) C_{1-6} алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),

(34) гетероциклілкарбоніл (наприклад, піролідінілкарбоніл, тетрагідрофурилкарбоніл).

Приклади "алкенілу" для згаданого вище "алкенілу, що необов'язково має замісник(и)" включають C_{2-6} алкеніл (наприклад, вініл, аліл) і подібні.

Приклади замісника для згаданого вище "алкеніл, що необов'язково має замісник(и)" включають згадані вище замісники групи А та подібні, і в приданому(их) положенні(ях) можуть бути присутніми від 1 до 5 (переважно від 1 до 3) замісників.

Приклади "алкінілу" для згаданого вище "алкінілу, що необов'язково має замісник(и)" включають C_{2-6} алкініл (наприклад, етиніл, пропаргіл) і подібні.

Приклади замісника для згаданого вище "алкініл, що необов'язково має замісник(и)" можуть включати згадані вище замісники групи А та подібні, і в приданому(их) положенні(ях) можуть бути присутніми від 1 до 5 (переважно від 1 до 3) замісників.

Приклади "циклоалкілу" для згаданого вище "циклоалкілу, що необов'язково має замісник(и)" включають C_{3-6} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил) і подібні.

Приклади замісника для згаданого вище "циклоалкілу, що необов'язково має замісник(и)" можуть включати

(1) вищезгадані замісники групи А,

(2) C_{1-6} алкіл, що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з вищезгаданих замісників групи А та подібних, і в приданому(их) положенні(ях) можуть бути присутніми від 1 до 5 (переважно від 1 до 3) замісників.

Крім того, "циклоалкіл, що необов'язково має замісник(и)" може бути групою, отриманою конденсацією C_{3-6} циклоалкілу та бензольного кільця (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл).

Приклади "арилу" для згаданого вище "арилу, що необов'язково має замісник(и)" включають C_{6-10} арил (наприклад, феніл, нафтил) і подібні.

Приклади замісника для згаданого вище "арилу, що необов'язково має замісник(и)" можуть включати

(1) вищезгадані замісники групи А (за винятком оксо і тіоксо),

(2) C_{1-6} алкіл, що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з вищезгаданих замісників групи А та подібних, і в приданому(их) положенні(ях) можуть бути присутніми від 1 до 5 (переважно від 1 до 3) замісників.

Х переважно означає О, S або $NR^{1'}$ ($R^{1'}$ є алкілом, що необов'язково має замісник(и)), і особливо переважно, О, S або $N(C_{1-6}$ алкіл) (зокрема, N(метил)).

R^2 означає карбамоїл, що необов'язково має замісник(и). Приклади "карбамоїлу, що необов'язково має замісник(и)" для R^2 включають

(1) карбамоїл, що необов'язково має 1 або 2 замісник(и), вибрані з "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)" та "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)",

(2) циклічний карбамоїл, що необов'язково має замісник(и) та подібні.

Приклади згаданої вище "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)" включають приклади, подібні до вищезгаданої "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)" для R^1 .

Приклади "гетероциклічної групи" для згаданої вище "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)", та "гетероциклічної групи", наведеної як приклад замісника, який може мати вищезгаданий "алкіл, що необов'язково має замісник(и)" та їм подібних включають ароматичну гетероциклічну групу і насичену або ненасичену неароматичну гетероциклічну групу (аліфатичну гетероциклічну групу), кожна з яких містить як складовий атом кільцевої системи (кільцевий атом) від 1 до 3 видів (переважно 1 або 2 види) щонайменше одного (переважно 1-4, більш переважно 1 або 2) з гетероатомів, вибраних з атома кисню, атома сірки (атом сірки може бути окисдованим) та атома азоту, та групу, що має зв'язок при атомі вуглецю, та їм подібні.

Приклади "ароматичної гетероциклічної групи" включають

(1) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, таку як фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піразоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, фуразаніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, тетразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл та подібні, і

(2) 8- – 12-членну конденсовану поліциклічну ароматичну гетероциклічну групу, таку як бензофураніл, ізобензофураніл, бензо[b]тієніл, індоліл, ізоіндоліл, 1H-індазоліл, бензімідазоліл,

бензоксазоліл, 1,2-безоізооксазоліл, бензотіазоліл, бензопіраніл, 1,2-бензоізотіазоліл, 1Н-бензотріазоліл, хіноліл, ізохіноліл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, нафтиридиніл, пуриніл, птеридиніл, карбазоліл, α -карболініл, β -карболініл, γ -карболініл, акридиніл, феноксазиніл, фенотіазиніл, феназиніл, феноксатіїніл, тіантреніл, фенантридиніл, фенатролініл, індолізініл, піроло[1,2-*b*]піридазиніл, піразоло[1,5-*a*]піридил, імідазо[1,2-*a*]піридил, імідазо[1,5-*a*]піридил, імідазо[1,2-*b*]піридазиніл, імідазо[1,2-*a*]піримідиніл, 1,2,4-тріазоло[4,3-*a*]піридил, 1,2,4-тріазоло[4,3-*b*]піридазиніл та подібні,

та подібні.

Приклади "неароматичної гетероциклічної групи" включають

(1) 3- – 8-членну (переважно 5- або 6-членну) насичену або ненасичену (переважно насичену) неароматичну гетероциклічну групу (аліфатичну гетероциклічну групу), таку як оксиранил, азепанил, азетидиніл, оксетанил, тіетанил, піролідиніл, тетрагідрофурил, тіоранил, піперидил, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл та подібні,

(2) неароматичну гетероциклічну групу, в якій подвійний зв'язок у вищезгаданій моноциклічній ароматичній гетероциклічній групі або конденсованій поліциклічній ароматичній гетероциклічній групі є частково або повністю насиченим, таку як 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліл та подібні, і

(3) групу, в якій неароматична гетероциклічна група, така як бензодіоксоліл та їм подібні, і бензольне кільце сконденсовані

та подібні.

Приклади 'замісника' для вищезгаданої 'гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)' включають

(1) вищезазначені замісники групи А,

(2) замісники, подібні до тих, що зазначені для вищезгаданої "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)" (переважно C_{1-6} алкіл, що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з згаданих вище замісників групи А)

та подібні,

і замісники в придатній кількості можуть бути присутніми в придатному(их) положенні(ях).

Як циклічний карбамоїл в "циклічному карбамоїл, що необов'язково має замісник(и)", використовують 5- – 7-членний циклічний карбамоїл, і приклади його включають піролідин-1-ілкарбоніл, піперидин-1-ілкарбоніл, піперазин-1-ілкарбоніл, морфолін-4-ілкарбоніл, тіоморфолін-4-ілкарбоніл, гомопіперазин-1-ілкарбоніл та подібні.

Приклади "замісника" в "циклічному карбамоїл, що необов'язково має замісник(и)" включають вищезгадані замісники групи А та подібні, і в придатному(их) положенні(ях) можуть бути присутніми 1-3 замісники.

Крім того, замісники "циклічного карбамоїлу, що необов'язково має замісник(и)" можуть бути зв'язаними один з іншим з утворенням 5- – 7-членного кільця. Іншими словами, 5- – 7-членне кільце та циклічний карбамоїл можуть утворювати конденсовану кільцеву систему. Конденсована кільцева система включає спіроконденсовану кільцеву систему.

Приклади 5- – 7-членного кільця включають

(1) 5- – 7-членне гомоциклічне кільце (наприклад, циклогексан, циклогексен, циклогександієн, циклогептан, бензол), і

(2) 5- – 7-членний гетероцикл (наприклад, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, піридин, піразин, піримідин, піридазин, триазин, піран, дигідропіран, тетрагідропіран, 1,3-діоксол). Серед них перевага надається циклогексановому кільцю, бензольному кільцю і 1,3-діоксольному кільцю.

Як R^2 перевагу надають

(А) карбамоїлу, який необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з групи, яку складають

(1) C_{1-6} алкіл, що необов'язково має 1 або 2 (переважно 1) замісники, вибрані з

(1') атома галогену,

(2') ціано,

(3') аміно,

(4') C_{1-6} алкіламіно,

(5') ді- C_{1-6} алкіламіно, що необов'язково має один гідрокси,

(6') C_{1-6} алкоксикарбоніламіно,

(7') гідрокси,

(8') ді- C_{1-6} алкілкарбамоїлу,

(9') 5- – 7-членного циклічного карбамоїлу,

- (10') гетероциклічної групи, що необов'язково має від 1 до 3 (переважно 1) замісників, вибраних з
- (a) гідрокси,
 - (b) C₁₋₆ алкілу, що необов'язково має один гідрокси,
 - (c) оксо,
 - (d) C₁₋₆ алкоксикарбонілу, і
 - (e) C₁₋₆ алкілкарбонілу, що необов'язково має від 1 до 3 (переважно 1) замісників, вибраних з C₁₋₆ алкілкарбонілокси і гідрокси,
 - (11') C₁₋₆ алкоксикарбонілу,
 - (12') C₃₋₆ циклоалкілу, що необов'язково має один гідрокси,
 - (13') C₁₋₆ алкокси,
 - (14') C₂₋₆ алкінілу,
 - (15') C₆₋₁₀ арилу, що необов'язково має 1-3 (переважно 1 або 2) C₁₋₆ алкокси,
 - (16') карбамоїлу, і
 - (17') C₁₋₆ алкілкарбоніламіно, що необов'язково має від 1 до 3 (переважно 1) замісників, вибраних з
 - (a) C₁₋₆ алкілкарбонілокси,
 - (b) C₁₋₆ алкокси, і
 - (c) гідрокси,
 - (2) C₃₋₆ циклоалкіл або 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
 - (1') аміно, що необов'язково має один замісник, вибраний з
 - (a) C₁₋₆ алкоксикарбонілу, і
 - (b) C₁₋₆ алкілкарбонілу, що необов'язково має від 1 до 3 (переважно 1) замісників, вибраних з гідрокси та C₁₋₆ алкілкарбонілокси,
 - (2') гідрокси,
 - (3') карбокси,
 - (4') C₁₋₆ алкоксикарбонілу,
 - (5') C₁₋₆ алкілкарбамоїлу, що необов'язково має один гідрокси,
 - (6') C₁₋₆ алкілу, що необов'язково має один гідрокси, і
 - (7') C₁₋₆ алкоксикарбоніламіно (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно),
 - (3) C₆₋₁₀ арил, і
 - (4) гетероциклічна група, яка необов'язково має від 1 до 4 (переважно 1) замісників, вибраних з
 - (1') C₁₋₆ алкілу, що необов'язково має від 1 до 5 замісників, вибраних з
 - (a) C₆₋₁₀ арилу,
 - (b) гідрокси, і
 - (c) атома галогену,
 - (2') C₁₋₆ алкілкарбонілу, що необов'язково має від 1 до 3 (переважно 1) замісників, вибраних
 - (a) C₁₋₆ алкілкарбонілокси,
 - (b) гідрокси,
 - (c) C₁₋₆ алкокси,
 - (d) C₁₋₆ алкілсульфонілу, і
 - (e) аміно,
 - (3') C₁₋₆ алкоксикарбонілу, і
 - (4') 5- або 6-членної ароматичної гетероциклічної групи, яка необов'язково має від 1 до 3 (переважно 1) замісників, вибраних з
 - (a) C₁₋₆ алкілу, що необов'язково має 1-3 атоми галогену,
 - (b) ціано,
 - (c) карбамоїлу,
 - (d) C₁₋₆ алкокси, і
 - (e) C₁₋₆ алкілкарбамоїлу,
 - (5') оксо,
 - (6') C₁₋₆ алкілкарбамоїлу,
 - (7') C₁₋₆ алкілсульфонілу,
 - (8') C₆₋₁₀ арилу, що необов'язково має від 1 до 3 (переважно 1) замісників, вибраних з
 - (a) гідрокси,
 - (b) ціано і
 - (c) C₁₋₆ алкілсульфонілу,

(9') гетероциклікарбонілу, і

(10') C_{6-10} арилоксикарбонілу (наприклад, феноксикарбонілу),

(В) 5- — 7-членному циклічному карбамоїл, який необов'язково має від 1 до 3 (переважно 1) замісників, вибраних з групи, яку складають

5 (1) C_{1-6} алкіл, що необов'язково має від 1 до 3 (переважно 1) замісників, вибраних з (а) гетероциклічної групи,

(b) аміно,

(c) C_{1-6} алкокси, і

(d) C_{6-10} арилу,

10 (2) аміно, що необов'язково має один C_{1-6} алкілкарбоніл,

(3) N- C_{1-6} алкіл-N-(C_{1-6} алкілкарбоніл)аміно,

(4) гетероциклічна група,

(5) C_{1-6} алкілкарбоніл, що необов'язково має один замісник, вибраний з

(a) гідрокси,

15 (b) C_{1-6} алкокси,

(c) аміно,

(d) C_{1-6} алкіламіно,

(e) ді- C_{1-6} алкіламіно, і

(f) C_{1-6} алкілкарбонілокси,

20 (6) C_{6-10} арил, і

(7) оксо, або

(C) 5- — 7-членному циклічному карбамоїлу, конденсованому з 5- — 7-членним кільцем.

R^3 означає гідрокси, що необов'язково має замісник(и). Як "замісник" для "гідрокси, що необов'язково має замісник(и)" для R^3 , можуть бути зазначені вищезгадана "вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и)" для R^1 , вищезгадана "гетероциклічна група, що необов'язково має замісник(и)" та їм подібні.

25 Як R^3 перевагу надають гідрокси, що необов'язково має алкіл, який необов'язково має замісник(и),

більш переважним є гідрокси, що необов'язково має

30 (1) C_{1-6} алкіл, що необов'язково має один C_{1-6} алкокси,

(2) C_{1-6} алкіл, що необов'язково має від 1 до 5 (переважно 1-3) атомів галогену,

(3) C_{1-6} алкіл, що необов'язково має один C_{6-10} арил, або

(4) C_{1-6} алкіл, що необов'язково має одну гетероциклічну групу, і

ще більш переважним є гідрокси, заміщений

35 (1) C_{1-6} алкілом, що необов'язково має один C_{1-6} алкокси,

(2) C_{1-6} алкілом, що необов'язково має від 1 до 5 (переважно 1-3) атомів галогену,

(3) C_{1-6} алкілом, що необов'язково має один C_{6-10} арил, або

(4) C_{1-6} алкілом, що необов'язково має одну гетероциклічну групу.

40 Кільце А є 5- — 7-членним кільцем, що необов'язково має замісник(и). Як "5- — 7-членне кільце" для "5- — 7-членного кільця, що необов'язково має замісник(и)" для кільця А можуть бути зазначені

(1) 5- — 7-членне гомоциклічне кільце (наприклад, циклогексан, циклогексен, циклогександієн, циклогептан, бензол), і

45 (2) 5- — 7-членний гетероцикл (наприклад, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, піридин, піразин, піримідин, піридазин, триазин, піран, дигідропіран, тетрагідропіран, 1,3-діоксол).

Приклади "замісника", який може мати "5- — 7-членне кільце" у визначенні "5- — 7-членне кільце, що необов'язково має замісник(и)" для кільця А включають

(1) вищезгадані замісники групи А,

50 (2) замісники, подібні до замісників вищезгаданої "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)" (переважно, C_{1-6} алкіл, що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних із зазначених вище замісників групи А)

та подібні,

і замісники в придатній кількості можуть бути присутніми в придатному(их) положенні(ях).

55 Крім того, як "замісник", який може мати "5- — 7-членне кільце" для "5- — 7-членного кільця, що необов'язково має замісник(и)" для кільця А, два замісники є необов'язково зв'язаними один з іншим з утворенням кільця. Як кільце, утворене такими "замісниками", зв'язаними один з іншим, можна зазначити

60 (1) 5- — 7-членне гомоциклічне кільце (наприклад, циклогексан, циклогексен, циклогександієн, циклогептан, бензол), і

(2) 5- – 7-членний гетероцикл (наприклад, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, піридин, піразин, піримідин, піридазин, триазин, піран, дигідропіран, тетрагідропіран, 1,3-діоксол).

Кільце, утворене замісниками кільця А, які є зв'язаними один з іншим, може мати замісник(и), і приклади замісників включають

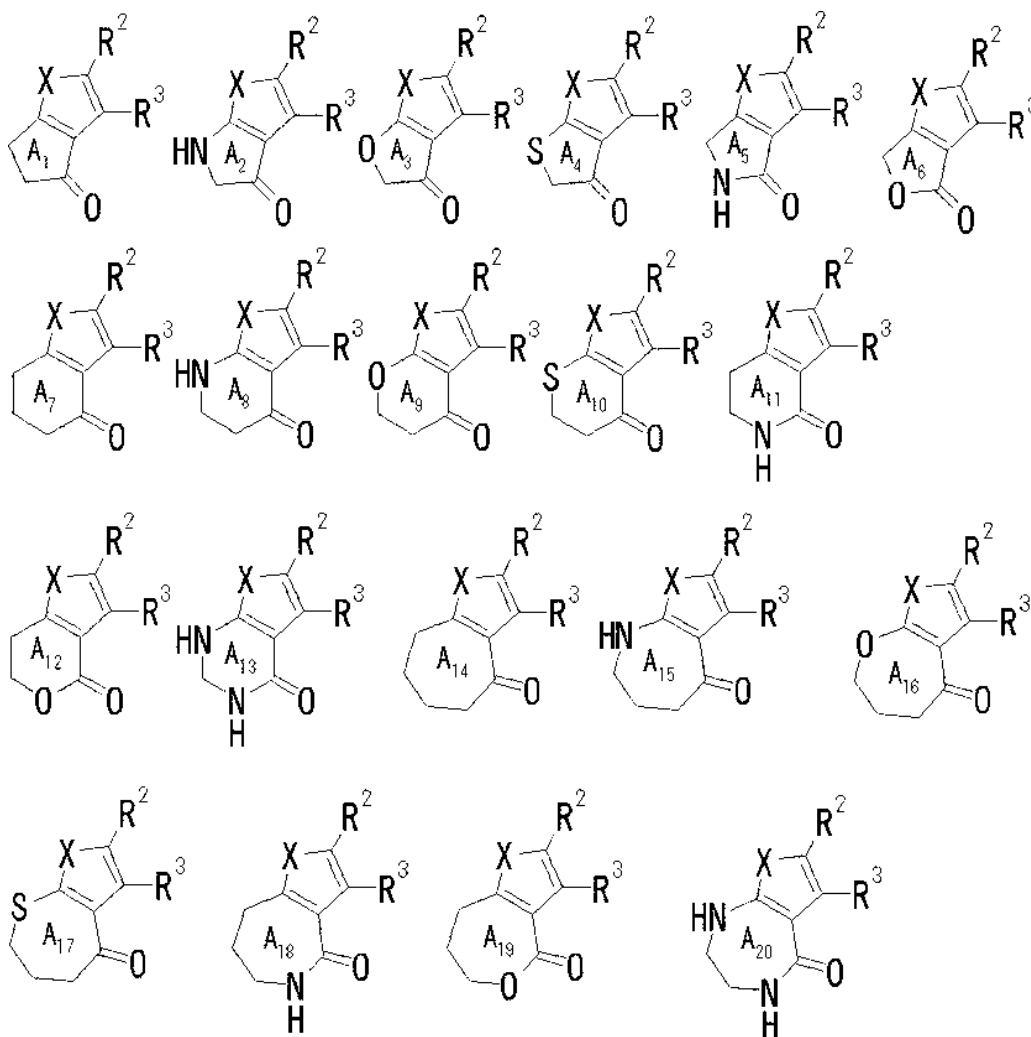
(1) вищезгадані замісники групи А,

(2) замісники, подібні до замісників вищезгаданої "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)" (переважно C₁₋₆ алкіл, що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних із зазначених вище замісників групи А)

та подібні,

і замісники в придатній кількості можуть бути присутніми в придатному(их) положенні(ях).

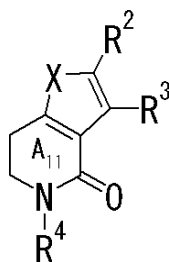
Сполука (I), зокрема, має структуру, представлену наступною формулою



в якій кільця від А₁ до А₂₀ необов'язково додатково мають замісник(и), замісники є необов'язково зв'язаними один з іншим з утворенням кільця, -CH₂-CH₂- частина, що є складовою кільця у випадку кільця А₁, кільця А₇, кільця А₈, кільця А₉, кільця А₁₀, кільця А₁₁, кільця А₁₂, кільця А₁₄, кільця А₁₅, кільця А₁₆, кільця А₁₇, кільця А₁₈, кільця А₁₉ і кільця А₂₀ необов'язково перетворюється на -CH=CH-, -NH-CH₂- частина, що є складовою кільця у випадку кільця А₂, кільця А₅, кільця А₈, кільця А₁₁, кільця А₁₃, кільця А₁₅, кільця А₁₈ і кільця А₂₀ необов'язково перетворюється на -N=CH-, а символи є такими, як визначено вище.

Як замісник, який можуть мати кільця від А₁ до А₂₀, можуть бути зазначені замісники, подібні до 'замісників', які може мати "5- – 7-членне кільце" у визначенні "5- – 7-членне кільце, що необов'язково має замісник(и)" для кільця А.

Як сполука (I) переважно є сполука, представлена формулою



в якій кожний символ є таким, як визначено вище.

Серед вищезгаданих сполук переважною є сполука (I'''), представлена формулою

5

в якій X , R^2 і R^3 є такими, як визначено вище, R^{AA1} і R^{AA2} є однаковими або різними, і кожний є атомом водню або замісником, або R^{AA1} і R^{AA2} є необов'язково зв'язаними один з іншим з утворенням 5- – 7-членного кільця, що необов'язково має замісник(и), і R^4 є атомом водню або вуглеводневою групою, що необов'язково має замісник(и).

Сполука (I''') описується детально далі.

X , R^2 і R^3 є такими, як визначено вище.

R^4 є атомом водню або вуглеводневою групою, що необов'язково має замісник(и). Як "вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и)" для R^4 можуть бути зазначені групи, подібні до тих, що згадувалися вище як "вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и)" для R^1 .

Як R^4 переважними є атом водню або алкіл, що необов'язково має замісник(и). Зокрема, перевага надається

(1) атому водню,

(2) C_{1-6} алкілу, що необов'язково має один замісник, вибраний з

(1') C_{3-6} циклоалкілу,

(2') C_{6-10} арилу, що необов'язково має (i) 1 або 2 C_{1-6} алкокси, який необов'язково має від 1 до 3 атомів галогену або (ii) від 1 до 3 атомів галогену,

(3') C_{1-6} алкілкарбонілу,

(4') C_{6-10} арилкарбонілу, що необов'язково має один атом галогену або C_{1-6} алкокси,

(5') C_{1-6} алкоксикарбонілу,

(6') C_{6-10} арилкарбамоїлу,

(7') гетероциклічної групи, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-6} алкіли, які необов'язково мають від 1 до 3 атомів галогену,

(8') C_{6-10} арилокси,

(9') карбокси,

(10') ціано і

(11') C_{1-6} алкокси, що необов'язково має один C_{6-10} арил,

(3) C_{1-6} алкілу, що необов'язково має від 1 до 3 атомів галогену та їм подібним.

(1) R^{AA1} і R^{AA2} є однаковими або різними і кожний є атомом водню або замісником. Як замісник можуть бути зазначені замісники, подібні до тих, що згадувалися вище як замісники для кільця A.

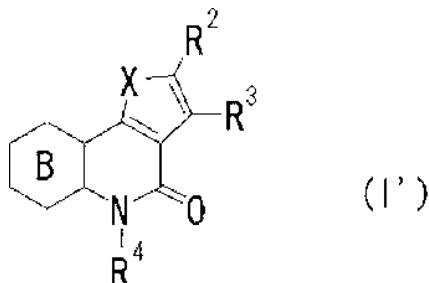
Як R^{AA1} переважними є атом водню або C_{1-6} алкільна група.

Як R^{AA2} переважними є атом водню або C_{1-6} алкільна група.

Альтернативно,

(2) R^{AA1} і R^{AA2} є зв'язаними один з іншим з утворенням 5- – 7-членного кільця, що необов'язково має замісник(и). Як "5- – 7-членне кільце, що необов'язково має замісник(и)" можуть бути зазначені замісники, подібні до тих, що згадувалися вище як замісники "5- – 7-членного кільця, що необов'язково має замісник(и)" для кільця А. В придатних положеннях 5- – 7-членне кільце необов'язково має придатну кількість замісників.

В першому втіленні серед вищезгаданих сполук (I'') перевага надається сполуці (I'), представлений формулою



в якій X , R^2 і R^3 є такими, як визначено вище, кільце В є 6-членним кільцем, що необов'язково має замісник(и), і R^4 є атомом водню або вуглеводневою групою, що необов'язково має замісник(и), в якій R^{AA1} і R^{AA2} є зв'язаними один з іншим з утворенням 6-членного кільця, що необов'язково має замісник(и).

Сполука (I') описується детально далі.

X , R^2 , R^3 і R^4 є такими, як визначено вище.

У формулі (I') переважні приклади R^2 включають

(А) карбамоїл, що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з

(1) C_{1-6} алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, н-бутилу, 2-метилпропілу, 2,2-диметилпропілу, 1-метилбутилу, 1-етилпропілу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з

(1') атома галогену (наприклад, атома фтору),

(2') ціано,

(3') аміно,

(4') C_{1-6} алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно),

(5') ді- C_{1-6} алкіламіно (наприклад, диметиламіно, діетиламіно, ді-і-пропіламіно), що необов'язково має один гідрокси,

(6') C_{1-6} алкоксикарбоніламіно (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно),

(7') гідрокси,

(8') ді- C_{1-6} алкілкарбамоїлу (наприклад, діетилкарбамоїлу),

(9') 5- – 7-членного циклічного карбамоїлу (наприклад, 1-піролідинілкарбонілу),

(10') гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу, 2-піролідинілу, 3-піролідинілу, 1-піразолілу, 1-імідазолілу, 1-піперидилу, 2-піперидилу, 3-піперидилу, 4-піперидилу, 1-піперазинілу, 1-морфолінілу, морфоліно, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 2-піразинілу, 2-фурилу, 2-тетрагідрофурилу, 1,3-бензодіоксол-5-ілу), що необов'язково має один

(а) гідрокси,

(b) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має один гідрокси,

(с) оксо,

(d) C_{1-6} алкоксикарбоніл (наприклад, трет-бутоксикарбоніл), або

(e) C_{1-6} алкілкарбоніл (наприклад, метилкарбоніл), що необов'язково має один замісник вибраний з C_{1-6} алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси) і гідрокси,

(11') C_{1-6} алкоксикарбонілу (наприклад, етоксикарбонілу),

(12') C_{3-6} циклоалкілу (наприклад, циклопропілу, циклогексилу), що необов'язково має один гідрокси,

(13') C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, і-пропокси),

(14') C_{2-6} алкінілу (наприклад, етинілу),

(15') C_{6-10} арилу (наприклад, фенілу), що необов'язково має 1 або 2 C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),

(16') карбамоїлу, і

(17') C_{1-6} алкілкарбоніламіно (наприклад, метилкарбоніламіно), що необов'язково має один замісник, вибраний з

(а) C_{1-6} алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),

- (b) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси) і
 (c) гідрокси,
 (2) C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклопропілу, циклогексилу) або 1,2,3,4-тетрагідронафталенілу (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-ілу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
 (1') аміно, що необов'язково має один замісник, вибраний з
 (a) C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, трет-бутоксикарбонілу), і
 (b) C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу), що необов'язково має один гідрокси або C₁₋₆ алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),
 (2') гідрокси,
 (3') карбокси,
 (4') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, метоксикарбонілу),
 (5') C₁₋₆ алкілкарбамоїлу (наприклад, етилкарбамоїлу), що необов'язково має один гідрокси,
 (6') C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу), що необов'язково має один гідрокси, і
 (7') C₁₋₆ алкоксикарбоніламіно (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно),
 (3) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу), і
 (4) гетероциклічної групи (наприклад, 3-азетидинілу, 3-піролідинілу, 4-піперидилу, 2-тетрагідрофурилу, 3-азепанілу, 4-азепанілу, тетрагідротіопіран-4-ілу, тетрагідропіран-4-ілу), що необов'язково має від 1 до 4 замісників, вибраних з
 (1') C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, н-пропілу), що необов'язково має від 1 до 5 замісників, вибраних з
 (a) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу),
 (b) гідрокси, і
 (c) атома галогену,
 (2') C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу, етилкарбонілу, і-пропілкарбонілу, і-бутилкарбонілу), що необов'язково має один замісник вибраний з
 (a) C₁₋₆ алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),
 (b) гідрокси,
 (c) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
 (d) C₁₋₆ алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфонілу), і
 (e) аміно,
 (3') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, трет-бутоксикарбонілу),
 (4') 5- або 6-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 2-тіазолілу, 4-піримідинілу), що необов'язково має один замісник вибраний з
 (a) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору),
 (b) ціано,
 (c) карбамоїлу,
 (d) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси) і
 (e) C₁₋₆ алкілкарбамоїлу (наприклад, метилкарбамоїлу),
 (5') оксо,
 (6') C₁₋₆ алкілкарбамоїлу (наприклад, етилкарбамоїлу),
 (7') C₁₋₆ алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфонілу),
 (8') C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу), що необов'язково має один замісник вибраний з
 (a) гідрокси,
 (b) ціано і
 (c) C₁₋₆ алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфонілу),
 (9') гетероциклілкарбонілу (наприклад, 2-піролідинілкарбонілу, 2-тетрагідрофурилкарбонілу),
 і
 (10') C₆₋₁₀ арилоксикарбонілу (наприклад, феноксикарбонілу),
 (В) 5- – 7-членний циклічний карбамоїл (наприклад, 1-піролідинілкарбоніл, 1-піперидилкарбоніл, 1-піперазинілкарбоніл, 1-гомопіперазинілкарбоніл, морфолінокарбоніл, тіоморфолінокарбоніл), що необов'язково має один замісник вибраний з
 (1) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
 (a) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу, бензодіоксол-5-ілу),
 (b) аміно,
 (c) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси) і
 (d) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу),
 (2) аміно, що необов'язково має один C₁₋₆ алкілкарбоніл (наприклад, ацетил),
 (3) N-C₁₋₆ алкіл-N-(C₁₋₆ алкілкарбоніл)аміно (наприклад, N-ацетил-N-етиламіно),

(4) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідину, 2-піридилу),
(5) C_{1-6} алкілкарбонілу (наприклад, ацетилу, пропіонілу), що необов'язково має один замісник, вибраний з

- (a) гідрокси,
- (b) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси),
- (c) аміно,
- (d) C_{1-6} алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно),
- (e) ді- C_{1-6} алкіламіно (наприклад, диметиламіно) і
- (f) C_{1-6} алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),
- (6) C_{6-10} арилу (наприклад, фенілу), і
- (7) оксо, і
- (C) 5- – 7-членний циклічний карбамоїл, конденсований з 5- – 7-членним кільцем (наприклад, циклогексановим кільцем, бензольним кільцем, 1,3-діоксольним кільцем) (наприклад, 1-піперидилкарбонілу).

У формулі (I') переважні приклади R^3 включають гідрокси, що необов'язково має

- (1) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, н-бутил), що необов'язково має один
- (a) C_{1-6} алкокси (наприклад, етокси),
- (b) C_{6-10} арил (наприклад, феніл), або
- (c) гетероциклічну групу (наприклад, 4-піридил, морфоліно, 2-тетрагідрофурил), або
- (2) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору)

[переважно, гідрокси, заміщений

- (1) C_{1-6} алкілом (наприклад, метилом, етилом, н-бутилом), що необов'язково має один
- (a) C_{1-6} алкокси (наприклад, етокси),
- (b) C_{6-10} арил (наприклад, феніл), або
- (c) гетероциклічну групу (наприклад, 4-піридил, морфоліно, 2-тетрагідрофурил), або
- (2) C_{1-6} алкілом (наприклад, метилом, етилом), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору)].

У формулі (I') переважні приклади R^4 включають

- (1) атом водню,
- (2) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, і-пентил, 2-етилбутил), що необов'язково має один замісник, вибраний з
- (1') C_{3-6} циклоалкілу (наприклад, циклопропілу, циклогексилу),
- (2') C_{6-10} арилу (наприклад, фенілу), що необов'язково має (i) один C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору) або (ii) від 1 до 3 атомів галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),
- (3') C_{1-6} алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу, трет-бутилкарбонілу),
- (4') C_{6-10} арилкарбонілу (наприклад, бензоїлу),
- (5') C_{1-6} алкоксикарбонілу (наприклад, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу),
- (6') C_{6-10} арилкарбамоїлу (наприклад, фенілкарбамоїлу),
- (7') гетероциклічної групи (наприклад, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 1-піролілу, 2-імідазолілу, 2-фурилу, 2-тетрагідрофурилу), що необов'язково має 1 або 2 C_{1-6} алкіли (наприклад, метил), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору),
- (8') C_{6-10} арилокси (наприклад, фенокси),
- (9') карбокси,
- (10') ціано і
- (11') C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси), що необов'язково має один C_{6-10} арил (наприклад, феніл) і

- (3) C_{1-6} алкіл (наприклад, етил), що необов'язково має 1-3 атомів галогену (наприклад, атом фтору).

Кільце В є 6-членним кільцем, що необов'язково має замісник(и). Як '6-членне кільце' для '6-членного кільця, що необов'язково має замісник(и)' можуть бути зазначені

- (1) гомоциклічне кільце (наприклад, циклогексан, циклогексен, циклогександієн, бензол), і
- (2) гетероцикл (наприклад, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, піридин, піразин, піримідин, піридазин, триазин, піран, дигідропіран, тетрагідропіран).

Приклади замісника, який кільце В може мати, включають

- (1) вищезгадані замісники групи А,
- (2) C_{1-6} алкіл, що необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з вищезгаданих замісників групи А

і подібні, і замісники в придатній кількості можуть бути присутніми в придатному(их) положенні(ях).

Як кільце В переважними є циклогексенове кільце, що необов'язково має замісник(и), бензольне кільце, що необов'язково має замісник(и), або піридинове кільце, що необов'язково має замісник(и), і більш переважними є циклогексенове кільце, бензольне кільце, що необов'язково має один атом галогену (наприклад, атом фтору), або піридинове кільце. Зокрема, перевага надається бензольному кільцю та піридиновому кільцю.

Серед сполук (I') перевагу надають сполуці, в якій

кільце В є 6-членним кільцем, що необов'язково має замісник(и),

X означає O, S або N(C₁₋₆ алкіл),

R² означає карбамоїл, що необов'язково має замісник(и),

R³ означає гідрокси, що необов'язково має C₁₋₆ алкіл, який необов'язково має замісник(и), і

R⁴ означає атом водню або C₁₋₆ алкіл, що необов'язково має замісник(и).

Конкретні приклади переважних сполук (I') включають наступні.

[Сполука (I'-1)]

Сполука (I'), в якій

X означає O, S або N(C₁₋₆ алкіл) (зокрема, N(метил));

R² означає

(А) карбамоїл, що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з

(1) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, 2,2-диметилпропілу, 1-метилбутилу), що необов'язково має один замісник, вибраний з

(1') атома галогену (наприклад, атому фтору),

(2') ціано,

(3') аміно,

(4') C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно),

(5') ді-C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, диметиламіно, діетиламіно), що необов'язково має один гідрокси,

(6') C₁₋₆ алкоксикарбоніламіно (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно),

(7') гідрокси,

(8') ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїлу (наприклад, діетилкарбамоїлу),

(9') 5- – 7-членного циклічного карбамоїлу (наприклад, 1-піролідінілкарбонілу),

(10') гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу, 2-піролідинілу, 3-піролідинілу, 1-піразолілу, 1-імідазолілу, 1-піперидилу, 2-піперидилу, 3-піперидилу, 4-піперидилу, 1-піперазинілу, 1-морфолінілу, 2-піридилу, 3-піридилу), що необов'язково має один

(а) гідрокси, або

(b) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має один гідрокси, і

(11') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, етоксикарбонілу),

(2) C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклогексилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з

(1') аміно і

(2') гідрокси,

(3) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу) і

(4) гетероциклічної групи (наприклад, 3-піролідинілу, 4-піперидилу), що необов'язково має один C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з

(а) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу), і

(b) гідрокси, або

(В) 5- – 7-членний циклічний карбамоїл (наприклад, 1-піролідинілкарбоніл, 1-піперидилкарбоніл, 1-гомопіперазинілкарбоніл), що необов'язково має один замісник, вибраний з

(1) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу), що необов'язково має один замісник, вибраний з

(а) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу, бензодіоксол-5-ілу) і

(b) аміно,

(2) аміно,

(3) N-C₁₋₆ алкіл-N-(C₁₋₆ алкілкарбоніл)аміно (наприклад, N-ацетил-N-етиламіно),

(4) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу) і

(5) C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, ацетилу, пропіонілу), що необов'язково має один замісник, вибраний з

(а) гідрокси,

(b) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),

(c) аміно і

- (d) C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно);
R³ означає гідрокси, що необов'язково має C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), який необов'язково має один C₁₋₆ алкокси (наприклад, етокси);
R⁴ означає
- 5 (1) атом водню, або
(2) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має один замісник, вибраний з
(1') C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклопропілу),
(2') C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу), що необов'язково має один C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
- 10 (3') C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, трет-бутилкарбонілу),
(4') C₆₋₁₀ арилкарбонілу (наприклад, бензоїлу),
(5') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, етоксикарбонілу),
(6') C₆₋₁₀ арилкарбамоїлу (наприклад, фенілкарбамоїлу),
(7') гетероциклічної групи (наприклад, 2-піридилу),
- 15 (8') C₆₋₁₀ арилокси (наприклад, фенокси) і
(9') карбокси; і
кільце В є бензольним кільцем.
[Сполука (I'-2)]
Сполука (I'), де
- 20 X означає O, S або N(C₁₋₆ алкіл) (зокрема, N(метил));
R² означає
(A) карбамоїл, що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
(1) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, 2-метилпропілу, 2,2-
диметилпропілу, 1-метилбутилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
- 25 (1') атома галогену (наприклад, атома фтору),
(2') ціано,
(3') аміно,
(4') C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно),
(5') ді-C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, диметиламіно, діетиламіно), що необов'язково має один
- 30 гідрокси,
(6') C₁₋₆ алкоксикарбоніламіно (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно),
(7') гідрокси,
(8') ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїлу (наприклад, діетилкарбамоїлу),
(9') 5- — 7-членного циклічного карбамоїлу (наприклад, 1-піролідинілкарбонілу),
- 35 (10') гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу, 2-піролідинілу, 3-піролідинілу, 1-піразолілу, 1-імідазолілу, 1-піперидилу, 2-піперидилу, 3-піперидилу, 4-піперидилу, 1-піперазинілу, 1-морфолінілу, 2-піридилу, 3-піридилу), що необов'язково має один (а) гідрокси або (b) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має один гідрокси,
(11') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, етоксикарбонілу), і
- 40 (12') C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклогексилу),
(2) C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклогексилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
(1') аміно і
(2') гідрокси,
- 45 (3) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу) і
(4) гетероциклічної групи (наприклад, 3-піролідинілу, 4-піперидилу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
(1') C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
(a) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу) і
- 50 (b) гідрокси,
(2') C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
(a) C₁₋₆ алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси) і
(b) гідрокси,
- 55 (3') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, трет-бутоксикарбонілу) і
(4') 5- або 6-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, 4-піридилу) або
(B) 5- — 7-членний циклічний карбамоїл (наприклад, 1-піролідинілкарбонілом, 1-піперидилкарбонілом, 1-гомопіперазинілкарбонілом), що необов'язково має один замісник, вибраний з
- 60 (1) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу), що необов'язково має один замісник, вибраний з

- (a) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу, бензодіоксол-5-ілу) і
 (b) аміно,
 (2) аміно,
 (3) N-C₁₋₆ алкіл-N-(C₁₋₆ алкілкарбоніл)аміно (наприклад, N-ацетил-N-етиламіно),
 5 (4) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу) і
 (5) C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, ацетилу, пропіонілу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
 (a) гідрокси,
 (b) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
 10 (c) аміно і
 (d) C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно);
 R³ означає гідрокси, який необов'язково має
 (1) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має один C₁₋₆ алкокси (наприклад, етокси), або
 15 (2) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору)
 [переважно, гідроксил, заміщений
 (1) C₁₋₆ алкілом (наприклад, метилом, етилом), що необов'язково має один C₁₋₆ алкокси (наприклад, етокси), або
 20 (2) C₁₋₆ алкілом (наприклад, метилом, етилом), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору)];
 R⁴ означає
 (1) атом водню або
 (2) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має один замісник, вибраний з
 25 (1') C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклопропілу),
 (2') C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу), що необов'язково має один C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
 (3') C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, трет-бутилкарбонілу),
 (4') C₆₋₁₀ арилкарбонілу (наприклад, бензоїлу),
 30 (5') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, етоксикарбонілу),
 (6') C₆₋₁₀ арилкарбамоїлу (наприклад, фенілкарбамоїлу),
 (7') гетероциклічної групи (наприклад, 2-піридилу),
 (8') C₆₋₁₀ арилокси (наприклад, фенокси) і
 (9') карбокси; і
 35 кільце В є циклогексеновим кільцем або бензольним кільцем (особливо, бензольним кільцем).
 Сполука (I'-3)]
 Сполука (I'), в якій
 X означає O, S або N(C₁₋₆ алкіл) (зокрема, N(метил));
 40 R² означає
 (A) карбамоїл, що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
 (1) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, н-бутилу, 2-метилпропілу, 2,2-диметилпропілу, 1-метилбутилу, 1-етилпропілу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
 45 (1') атома галогену (наприклад, атома фтору),
 (2') ціано,
 (3') аміно,
 (4') C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно),
 (5') ді-C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, диметиламіно, діетиламіно, ді-і-пропіламіно), що
 50 необов'язково має один гідрокси,
 (6') C₁₋₆ алкоксикарбоніламіно (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно),
 (7') гідрокси,
 (8') ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїлу (наприклад, діетилкарбамоїлу),
 (9') 5- — 7-членного циклічного карбамоїлу (наприклад, 1-піролідинілкарбонілу),
 55 (10') гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу, 2-піролідинілу, 3-піролідинілу, 1-піразолілу, 1-імідазолілу, 1-піперидилу, 2-піперидилу, 3-піперидилу, 4-піперидилу, 1-піперазинілу, 1-морфолінілу, морфоліно, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 2-піразинілу, 2-фурилу, 2-тетрагідрофурилу, 1,3-бензодіоксол-5-ілу), що необов'язково має один
 (a) гідрокси,
 60 (b) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), який необов'язково має один гідрокси,

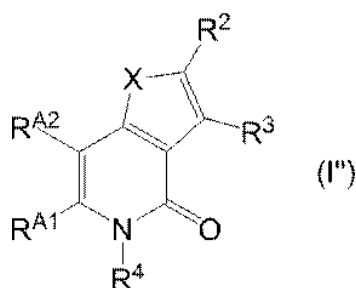
- (с) оксо,
 (d) C₁₋₆ алкоксикарбоніл (наприклад, трет-бутоксикарбоніл) або
 (е) C₁₋₆ алкілкарбоніл (наприклад, метилкарбоніл), що необов'язково має один замісник,
 5 (11') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, етоксикарбонілу),
 (12') C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклопропілу, циклогексилу), що необов'язково має один гідрокси,
 (13') C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси, і-пропокси),
 (14') C₂₋₆ алкінілу (наприклад, етинілу),
 10 (15') C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу), що необов'язково має 1 або 2 C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
 (16') карбамоїлу і
 (17') C₁₋₆ алкілкарбоніламіно (наприклад, метилкарбоніламіно), що необов'язково має один замісник, вибраний з
 15 (а) C₁₋₆ алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),
 (b) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси) і
 (с) гідрокси,
 (2) C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклопропілу, циклогексилу) або 1,2,3,4-тетрагідронафталенілу (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-ілу), що необов'язково має 1
 20 або 2 замісники, вибрані з
 (1') аміно, що необов'язково має один замісник, вибраний з
 (а) C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, трет-бутоксикарбонілу) і
 (b) C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу), який необов'язково має один гідрокси
 або C₁₋₆ алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),
 25 (2') гідрокси,
 (3') карбокси,
 (4') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, метоксикарбонілу),
 (5') C₁₋₆ алкілкарбамоїлу (наприклад, етилкарбамоїлу), що необов'язково має один гідрокси,
 (6') C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу), що необов'язково має один гідрокси, і
 30 (7') C₁₋₆ алкоксикарбоніламіно (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно),
 (3) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу) і
 (4) гетероциклічної групи (наприклад, 3-азетидинілу, 3-піролідинілу, 4-піперидилу, 2-тетрагідрофурилу, 3-азепанілу, 4-азепанілу, тетрагідротіопіран-4-ілу, тетрагідропіран-4-ілу), що необов'язково має від 1 до 4 замісників, вибраних з
 35 (1') C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, н-пропілу), що необов'язково має від 1 до 5 замісників, вибраних з
 (а) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу),
 (b) гідрокси і
 (с) атома галогену,
 40 (2') C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу, етилкарбонілу, і-пропілкарбонілу, і-бутилкарбонілу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
 (а) C₁₋₆ алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),
 (b) гідрокси,
 (с) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
 45 (d) C₁₋₆ алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфонілу) і
 (е) аміно,
 (3') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, трет-бутоксикарбонілу),
 (4') 5- або 6-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 2-тіазолілу, 4-піримідинілу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
 50 (а) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору),
 (b) ціано,
 (с) карбамоїлу,
 (d) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси) і
 55 (е) C₁₋₆ алкілкарбамоїлу (наприклад, метилкарбамоїлу),
 (5') оксо,
 (6') C₁₋₆ алкілкарбамоїлу (наприклад, етилкарбамоїлу),
 (7') C₁₋₆ алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфонілу),
 (8') C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
 60 (а) гідрокси,

- (b) ціано і
- (c) C_{1-6} алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфонілу),
- (9') гетероциклікарбонілу (наприклад, 2-піролідінілкарбонілу, 2-тетрагідрофурилкарбонілу)

i

- 5 (10') C_{6-10} арилоксикарбонілу (наприклад, феноксикарбонілу),
- (B) 5- – 7-членний циклічний карбамоїл (наприклад, 1-піролідінілкарбоніл, 1-піперидилкарбоніл, 1-піперазинілкарбоніл, 1-гомопіперазинілкарбоніл, морфолінокарбоніл, тіоморфолінокарбоніл), що необов'язково має одну групу, вибрану з
 - (1) C_{1-6} алкілу (наприклад, метилу, етилу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
 - 10 (a) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідінілу, бензодіоксол-5-ілу),
 - (b) аміно,
 - (c) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) і
 - (d) C_{6-10} арилу (наприклад, фенілу),
 - (2) аміно, що необов'язково має один C_{1-6} алкілкарбоніл (наприклад, ацетил),
 - 15 (3) N- C_{1-6} алкіл-N-(C_{1-6} алкілкарбоніл)аміно (наприклад, N-ацетил-N-етиламіно),
 - (4) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідінілу, 2-піридилу),
 - (5) C_{1-6} алкілкарбонілу (наприклад, ацетилу, пропіонілу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
 - (a) гідрокси,
 - 20 (b) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси),
 - (c) аміно,
 - (d) C_{1-6} алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно),
 - (e) ді- C_{1-6} алкіламіно (наприклад, диметиламіно) і
 - (f) C_{1-6} алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),
 - 25 (6) C_{6-10} арилу (наприклад, фенілу) і
 - (7) оксо, або
 - (C) 5- – 7-членний циклічний карбамоїл (наприклад, 1-піперидилкарбоніл), конденсований з 5- – 7-членним кільцем (наприклад, циклогексановим кільце, бензольним кільцем, 1,3-діоксольним кільцем);
 - 30 R^3 означає гідрокси, що необов'язково має
 - (1) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, н-бутил), що необов'язково має один
 - (a) C_{1-6} алкокси (наприклад, етокси),
 - (b) C_{6-10} арил (наприклад, феніл), або
 - (c) гетероциклічну групу (наприклад, 4-піридил, морфоліно, 2-тетрагідрофурил) або
 - 35 (2) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору)
 - [переважно, гідрокси, заміщений
 - (1) C_{1-6} алкілом (наприклад, метилом, етилом, н-бутилом), що необов'язково має один
 - (a) C_{1-6} алкокси (наприклад, етокси),
 - 40 (b) C_{6-10} арил (наприклад, феніл) або
 - (c) гетероциклічну групу (наприклад, 4-піридил, морфоліно, 2-тетрагідрофурил), або
 - (2) C_{1-6} алкілом (наприклад, метилом, етилом), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору)];
 - R^4 означає
 - (1) атом водню,
 - (2) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, і-пентил, 2-етилбутил), що необов'язково має один замісник, вибраний з
 - (1') C_{3-6} циклоалкілу (наприклад, циклопропілу, циклогексилу),
 - (2') C_{6-10} арилу (наприклад, фенілу), що необов'язково має (i) один C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси), який необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору) або (ii) від 1 до 3 атомів галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),
 - (3') C_{1-6} алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу, трет-бутилкарбонілу),
 - (4') C_{6-10} арилкарбонілу (наприклад, бензоїлу),
 - (5') C_{1-6} алкоксикарбонілу (наприклад, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу),
 - 55 (6') C_{6-10} арилкарбамоїлу (наприклад, фенілкарбамоїлу),
 - (7') гетероциклічної групи (наприклад, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 1-піролілу, 2-імідазолілу, 2-фурилу, 2-тетрагідрофурилу), що необов'язково має 1 або 2 C_{1-6} алкіл (наприклад, метил), що необов'язково має 1-3 атомів галогену (наприклад, атом фтору),
 - 60 (8') C_{6-10} арилокси (наприклад, фенокси),

(9') карбокси,
 (10') ціано і
 (11') C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси), що необов'язково має один C₆₋₁₀ арил (наприклад, феніл), або
 5 (3) C₁₋₆ алкіл (наприклад, етил), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору); і
 кільце В є циклогексеновим кільцем, бензольним кільцем, що необов'язково має один атом галогену (наприклад, атом фтору), або піридиновим кільцем (зокрема, бензольним кільцем і піридиновим кільцем).
 10 [Сполука (I'-4)]
 N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід;
 N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід;
 15 або їх сіль.
 В іншому втіленні серед визначених вище сполук (I'') перевага надається сполуці (I'), представленої формулою



20 в якій X, R², R³ і R⁴ є такими, як визначено вище, а R^{A1} і R^{A2} є однаковими або різними і кожний є атомом водню або замісником.

Сполука (I'') детально описується далі.

X, R², R³ і R⁴ є такими, як визначено вище.

25 У формулі (I'') прикладами R², яким надається перевага, є

(А) карбамоїл, що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з

(1) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, 2-метилпропілу, 2,2-диметилпропілу, 1-метилбутилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з

(1') атома галогену (наприклад, атома фтору),

(2') ціано,

(3') аміно,

(4') C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно),

(5') ді-C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, диметиламіно, діетиламіно), що необов'язково має один гідрокси,

35 (6') C₁₋₆ алкоксикарбоніламіно (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно),

(7') гідрокси,

(8') ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїлу (наприклад, діетилкарбамоїлу),

(9') 5- – 7-членного циклічного карбамоїлу (наприклад, 1-піролідинілкарбонілу),

40 (10') гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу, 2-піролідинілу, 3-піролідинілу, 1-піразолілу, 1-імідазолілу, 1-піперидилу, 2-піперидилу, 3-піперидилу, 4-піперидилу, 1-піперазинілу, 1-морфолінілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 2-тетрагідрофурилу), що необов'язково має один

(а) гідрокси, або

(b) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має один гідрокси,

45 (11') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, етоксикарбонілу) і

(12') C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклогексилу),

(2) C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклогексилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники вибраних з

(1') аміно і

50 (2') гідрокси,

(3) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу) і

- (4) гетероциклічної групи (наприклад, 3-піролідинілу, 4-піперидилу, S-оксидотетрагідротіопіран-4-ілу), що необов'язково має один замісник вибраний з
- (1') C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники вибраних з
- (a) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу) і
- (b) гідрокси,
- (2') C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу), що необов'язково має один замісник вибраний з
- (a) C₁₋₆ алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси) і
- (b) гідрокси,
- (3') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, трет-бутоксикарбонілу) і
- (4') 5- або 6-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, 4-піридилу), або
- (B) 5- – 7-членний циклічний карбамоїл (наприклад, 1-піролідинілкарбоніл, 1-піперидилкарбоніл, 1-гомопіперазинілкарбоніл), що необов'язково має один замісник вибраний з
- (1) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
- (a) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу, бензодіоксол-5-ілу) і
- (b) аміно,
- (2) аміно,
- (3) N-C₁₋₆ алкіл-N-(C₁₋₆ алкілкарбоніл)аміно (наприклад, N-ацетил-N-етиламіно),
- (4) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу) і
- (5) C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, ацетилу, пропіонілу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
- (a) гідрокси,
- (b) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
- (c) аміно і
- (d) C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно).
- У формулі (I'') R³ переважно означає гідрокси, який необов'язково має
- (1) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл), що необов'язково має один C₁₋₆ алкокси (наприклад, етоксид), або
- (2) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору)
- [переважно, гідроксид, заміщений
- (1) C₁₋₆ алкілом (наприклад, метилом, етилом), що необов'язково має один C₁₋₆ алкокси (наприклад, етоксид), або
- (2) C₁₋₆ алкілом (наприклад, метилом, етилом), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору)].
- У формулі (I'''), R⁴ переважно означає
- (1) атом водню або
- (2) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має один замісник, вибраний з
- (1') C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклопропілу),
- (2') C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу), що необов'язково має (i) 1 або 2 C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси), або (ii) від 1 до 3 атомів галогену (наприклад, атом хлору),
- (3') C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, трет-бутилкарбонілу),
- (4') C₆₋₁₀ арилкарбонілу (наприклад, бензоїлу), що необов'язково має один атом галогену (наприклад, атом хлору) або C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
- (5') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, етоксикарбонілу),
- (6') C₆₋₁₀ арилкарбамоїлу (наприклад, фенілкарбамоїлу),
- (7') гетероциклічної групи (наприклад, 2-піридилу),
- (8') C₆₋₁₀ арилокси (наприклад, фенокси) і
- (9') карбоксі; і
- R^{A1} означає атом водню або C₁₋₆ алкільну групу (наприклад, метил, етил, н-пропіл).
- R^{A1} і R^{A2} є однаковими або різними і кожний є атомом водню або замісником. Як замісник можуть бути зазначені замісники, подібні до замісників вищезгаданого кільця A.
- Як R^{A1} переважним є атом водню або C₁₋₆ алкільна група.
- Як R^{A2} переважним є атом водню або C₁₋₆ алкільна група.
- Серед сполук (I'') перевага надається сполуці, в якій
- X означає O, S або N(C₁₋₆ алкіл),
- R² означає карбамоїл, що необов'язково має замісник(и),
- R³ означає гідрокси, що необов'язково має C₁₋₆ алкіл, який необов'язково має замісник(и),
- R^{A1} означає атом водню або C₁₋₆ алкільну групу (наприклад, метил, етил, н-пропіл),
- R^{A2} означає атом водню або C₁₋₆ алкільну групу (наприклад, метил) і

R^4 означає атом водню або C_{1-6} алкіл, що необов'язково має замісник(и).
Конкретні приклади переважних сполук (I') включають наступні сполуки.
[Сполука ($I''-1$)]

Сполука (I''), в якій

5 X означає O, S або N(C_{1-6} алкіл) (зокрема, N(метил));

R^2 означає

(A) карбамоїл, що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з

(1) C_{1-6} алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, 2-метилпропілу, 2,2-диметилпропілу, 1-метилбутилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з

10 (1') атома галогену (наприклад, атома фтору),

(2') ціано,

(3') аміно,

(4') C_{1-6} алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно),

15 (5') ді- C_{1-6} алкіламіно (наприклад, диметиламіно, діетиламіно), що необов'язково має один гідрокси,

(6') C_{1-6} алкоксикарбоніламіно (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно),

(7') гідрокси,

(8') ді- C_{1-6} алкілкарбамоїлу (наприклад, діетилкарбамоїлу),

(9') 5- – 7-членного циклічного карбамоїлу (наприклад, 1-піролідінілкарбонілу),

20 (10') гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідінілу, 2-піролідінілу, 3-піролідінілу, 1-піразолілу, 1-імідазолілу, 1-піперидилу, 2-піперидилу, 3-піперидилу, 4-піперидилу, 1-піперазинілу, 1-морфолінілу, 2-піридилу, 3-піридилу), що необов'язково має один

(a) гідрокси, або

(b) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має один гідрокси,

25 (11') C_{1-6} алкоксикарбонілу (наприклад, етоксикарбонілу) і

(12') C_{3-6} циклоалкілу (наприклад, циклогексилу),

(2) C_{3-6} циклоалкілу (наприклад, циклогексилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з

(1') аміно і

30 (2') гідрокси,

(3) C_{6-10} арилу (наприклад, фенілу) і

(4) гетероциклічної групи (наприклад, 3-піролідінілу, 4-піперидилу), що необов'язково має один замісник, вибраний з

(1') C_{1-6} алкілу (наприклад, метилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з

35 (a) C_{6-10} арилу (наприклад, фенілу) і

(b) гідрокси,

(2') C_{1-6} алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу), що необов'язково має один замісник, вибраний з

(a) C_{1-6} алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси) і

40 (b) гідрокси,

(3') C_{1-6} алкоксикарбонілу (наприклад, трет-бутоксикарбонілу) і

(4') 5- або 6-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, 4-піридилу), або

(B) 5- – 7-членний циклічний карбамоїл (наприклад, 1-піролідінілкарбоніл, 1-піперидилкарбоніл, 1-гомопіперазинілкарбоніл), що необов'язково має одну групу, вибрану з

45 (1) C_{1-6} алкілу (наприклад, метилу, етилу), що необов'язково має один замісник, вибраний з

(a) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідінілу, бензодіоксол-5-ілу) і

(b) аміно,

(2) аміно,

(3) N- C_{1-6} алкіл-N-(C_{1-6} алкілкарбоніл)аміно (наприклад, N-ацетил-N-етиламіно),

50 (4) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідінілу) і

(5) C_{1-6} алкілкарбонілу (наприклад, ацетилу, пропіонілу), що необов'язково має один замісник, вибраний з

(a) гідрокси,

(b) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),

55 (c) аміно і

(d) C_{1-6} алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно);

R^3 означає гідрокси, що необов'язково має

(1) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил), який необов'язково має один C_{1-6} алкокси (наприклад, етокси), або

- (2) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору)
[переважно, гідрокси, заміщений]
- 5 (1) C₁₋₆ алкілом (наприклад, метилом, етилом), що необов'язково має один C₁₋₆ алкокси (наприклад, етоксид), або
- (2) C₁₋₆ алкілом (наприклад, метилом, етилом), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, атом фтору)];
- R⁴ означає
- 10 (1) атом водню або
- (2) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має один замісник, вибраний з
- (1') C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклопропілу),
- (2') C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу), що необов'язково має один C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
- 15 (3') C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, трет-бутилкарбонілу),
- (4') C₆₋₁₀ арилкарбонілу (наприклад, бензоїлу),
- (5') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, етоксикарбонілу),
- (6') C₆₋₁₀ арилкарбамоїлу (наприклад, фенілкарбамоїлу),
- (7') гетероциклічної групи (наприклад, 2-піридилу),
- (8') C₆₋₁₀ арилокси (наприклад, фенокси) і
- 20 (9') карбокси;
- R^{A1} означає атом водню або C₁₋₆ алкілну групу (наприклад, метил, етил, н-пропіл); і
- R^{A2} означає атом водню або C₁₋₆ алкілну групу (наприклад, метил).
- [Сполука (I''-2)]
- Сполука (I''), в якій
- 25 X означає O, S або N(C₁₋₆ алкіл) (зокрема, N(метил));
- R² означає
- (A) карбамоїл, що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
- (1) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, 2-метилпропілу, 2,2-диметилпропілу, 1-метилбутилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
- 30 (1') атома галогену (наприклад, атома фтору),
- (2') ціано,
- (3') аміно,
- (4') C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно),
- (5') ді-C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, диметиламіно, діетиламіно), що необов'язково має один
- 35 гідрокси,
- (6') C₁₋₆ алкоксикарбоніламіно (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно),
- (7') гідрокси,
- (8') ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїлу (наприклад, діетилкарбамоїлу),
- (9') 5- – 7-членного циклічного карбамоїлу (наприклад, 1-піролідинілкарбонілу),
- 40 (10') гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідинілу, 2-піролідинілу, 3-піролідинілу, 1-піразолілу, 1-імідазолілу, 1-піперидилу, 2-піперидилу, 3-піперидилу, 4-піперидилу, 1-піперазинілу, 1-морфолінілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 2-тетрагідрофурилу), що необов'язково має один
- (a) гідрокси або
- 45 (b) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має один гідрокси,
- (11') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, етоксикарбонілу) і
- (12') C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклогексилу),
- (2) C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклогексилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
- 50 (1') аміно і
- (2') гідрокси,
- (3) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу) і
- (4) гетероциклічної групи (наприклад, 3-піролідинілу, 4-піперидилу, S-оксидотетрагідротіопіран-4-ілу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
- 55 (1') C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу), що необов'язково має 1 або 2 замісники, вибрані з
- (a) C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу) і
- (b) гідрокси,
- (2') C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбоніл), що необов'язково має один замісник, вибраний з
- 60 (a) C₁₋₆ алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси) і

- (b) гідрокси,
 (3') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, трет-бутоксикарбонілу) і
 (4') 5- або 6-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, 4-піридилу), або
 (B) 5- – 7-членний циклічний карбамоїл (наприклад, 1-піролідінілкарбоніл, 1-
 5 піперидилкарбоніл, 1-гомопіперазинілкарбоніл), що необов'язково має один замісник вибраний з
 (1) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу), що необов'язково має один замісник, вибраний з
 (a) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідінілу, бензодіоксол-5-ілу) і
 (b) аміно,
 (2) аміно,
 10 (3) N-C₁₋₆ алкіл-N-(C₁₋₆ алкілкарбоніл)аміно (наприклад, N-ацетил-N-етиламіно),
 (4) гетероциклічної групи (наприклад, 1-піролідінілу) і
 (5) C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, ацетилу, пропіонілу), що необов'язково має один
 замісник, вибраний з
 (a) гідрокси,
 15 (b) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
 (c) аміно і
 (d) C₁₋₆ алкіламіно (наприклад, ізопропіламіно);
 R³ означає гідрокси, що необов'язково має
 (1) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл), що необов'язково має один C₁₋₆
 20 алкокси (наприклад, етоксид), або
 (2) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл), що необов'язково має 1-3 атоми
 галогену (наприклад, атом фтору)
 [переважно, гідроксил, заміщений
 (1) C₁₋₆ алкілом (наприклад, метилом, етилом), що необов'язково має один C₁₋₆ алкокси
 25 (наприклад, етоксид), або
 (2) C₁₋₆ алкілом (наприклад, метилом, етилом), що необов'язково має 1-3 атоми галогену
 (наприклад, атом фтору)];
 R⁴ означає
 (1) атом водню, або
 30 (2) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), що необов'язково має один замісник, вибраний з
 (1') C₃₋₆ циклоалкілу (наприклад, циклопропілу),
 (2') C₆₋₁₀ арилу (наприклад, фенілу), що необов'язково має (i) 1 або 2 C₁₋₆ алкокси
 (наприклад, метокси) або (ii) від 1 до 3 атомів галогену (наприклад, атом хлору),
 (3') C₁₋₆ алкілкарбонілу (наприклад, трет-бутилкарбонілу),
 35 (4') C₆₋₁₀ арилкарбонілу (наприклад, бензоїлу), що необов'язково має один атом галогену
 (наприклад, атом хлору) або C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
 (5') C₁₋₆ алкоксикарбонілу (наприклад, етоксикарбонілу),
 (6') C₆₋₁₀ арилкарбамоїлу (наприклад, фенілкарбамоїлу),
 (7') гетероциклічної групи (наприклад, 2-піридилу),
 40 (8') C₆₋₁₀ арилокси (наприклад, фенокси) і
 (9') карбокси;
 R^{A1} означає атом водню або C₁₋₆ алкільну групу (наприклад, метил, етил, н-пропіл); і
 R^{A2} означає атом водню або C₁₋₆ алкільну групу (наприклад, метил).
 [Сполука (I''-3)]
 45 3-етокси-6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-
 4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксамід;
 N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-
 трифторетокси)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксамід;
 6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-
 50 трифторетокси)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксамід;
 або їх сіль.
 Якщо сполука (I) є сіллю, приклади такої солі включають сіль металу, сіль амонію, сіль з
 органічною основою, сіль з неорганічною кислотою, сіль з органічною кислотою, сіль з основною
 або кислотною амінокислотою і подібні. Переважні приклади солей металу включають солі
 55 лужного металу, такі як натрієва сіль, калієва сіль і подібні; солі лужноземельного металу, такі
 як кальцієва сіль, магнієва сіль, барієва сіль і подібні; сіль алюмінію і подібні. Переважні
 приклади солей з органічною основою включають солі з триметиламіном, триетиламіном,
 піридином, піколіном, 2,6-лутидином, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном,
 циклогексиламіном, дициклогексиламіном, N, N'-добензилетилендіаміном і подібні. Переважні
 60 приклади солей з неорганічною кислотою включають сіль з хлорводневою кислотою,

бромводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою і подібні. Переважні приклади солей з органічною кислотою включають сіль з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фталевою кислотою, фумаровою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою і подібні. Переважні приклади солей з основною амінокислотою включають сіль з аргініном, лізином, орнітином і подібні, і переважні приклади солей з кислотними амінокислотами включають сіль з аспарагіною кислотою, глютаміною кислотою і подібні.

Серед них перевага надається фармацевтично-прийнятним солям. Наприклад, якщо сполука має кислотну функціональну групу, можуть бути зазначені неорганічні солі, такі як солі лужних металів (наприклад, натрієва сіль, калієва сіль і т.п.), солі лужноземельних металів (наприклад, кальцієва сіль, магнієва сіль і т.п.) і подібні, сіль амонію і т.п., а якщо сполука має основну функціональну групу, можуть бути зазначені, наприклад, солі з неорганічними кислотами, такими як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота і подібні, або солі з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, фталева кислота, фумарова кислота, щавлева кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота та їм подібні.

Способи одержання сполук даного винаходу описуються далі.

В кожному з наступних способів одержання, якщо здійснюються реакція алкілювання, реакція амідування (реакція конденсації), реакція естерифікації, реакція відновлення, реакція відновного амідування, реакція амінування, реакція галогенування, реакція оксидування та їм подібні, ці реакції здійснюються згідно з відомими методиками. Приклади таких методик включають методики, описані в Organic Functional Group Preparations, 2-е вид., Academic Press, Inc. (1989), Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989) та ін., і подібні. Реакції захисту та зняття захисту здійснюються згідно з відомими методиками, наприклад, методиками, описаними в Protective Groups in Organic Synthesis, 3-є вид., John Wiley and Sons, Inc. (1999) або за методиками, аналогічними їм.

Розчинники, зазначені в загальних термінах, які використовують в наступних реакціях, описуються далі.

Приклади "спиртів" включають метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутиловий спирт та їм подібні.

Приклади "етерів" включають діетиловий етер, діізопропіловий етер, дифеніловий етер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксиетан та їм подібні.

Приклади "естерів" включають етилацетат, метилацетат, трет-бутилацетат та їм подібні.

Приклади "вуглеводнів" включають бензол, толуол, ксилол, циклогексан, гексан, пентан та їм подібні.

Приклади "амідів" включають N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, триамід гексаметилфосфорної кислоти та їм подібні.

Приклади "галогенованих вуглеводнів" включають дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан, тетрахлоретилен, хлорбензол та їм подібні.

Приклади "нітрилів" включають ацетонітрил, пропіонітрил та їм подібні.

Приклади "кетонів" включають ацетон, 2-бутанон та їм подібні.

Приклади "органічних кислот" включають мурашину кислоту, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, трифтороцтову кислоту, метансульфову кислоту та їм подібні.

Приклади "ароматичних амінів" включають піридин, 2,6-лутидин, хінолін та їм подібні.

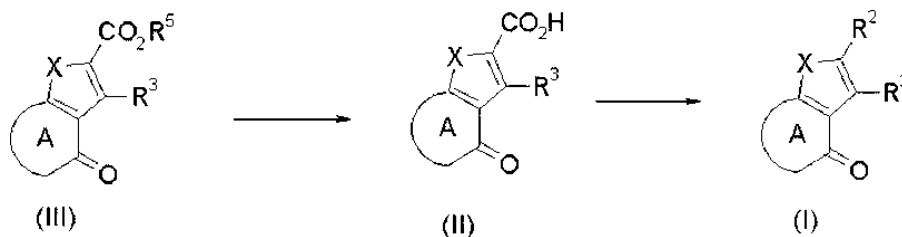
Приклади "сульфоксидів" включають диметилсульфоксид та йому подібні.

В представлених способах одержання вихідною сполукою та проміжною сполукою можуть бути солі. Як такі солі можуть бути зазначені солі, подібні до солей вищезгаданої сполуки (I).

Сполука (I) може бути одержана, наприклад, [Способом А], представленим нижче або способом, аналогічним йому.

[Спосіб А]

Сполуку (III) гідролізують, і отриману сполуку (II) конденсують з аміном, таким чином може бути одержана сполука (I).



де R^5 означає C_{1-6} алкіл або бензил, а інші символи є такими, як визначено вище.

Приклади C_{1-6} алкілу для R^5 включають метил, етил та подібні, переважно, етил.

5 Сполука (III) може бути одержана згідно із способами одержання сполуки (IIIa) і сполуки (IIIb), наведених нижче.

10 Сполука (III) може бути перетворена на сполуку (II) гідролізом в кислотних або основних умовах у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію. Зокрема, якщо R^5 є бензилом, може використовуватися реакція каталітичного гідрування у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію.

Як кислоту, використовувану для гідролізу, можна зазначити хлорводневу кислоту, сірчану кислоту та їм подібні, а як основу - гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію та їм подібні. Кількість їх загалом становить від 1 до 20 молярних еквівалентів, переважно 1-10 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (III).

15 Приклади каталізатора, використовуваного для реакції каталітичного гідрування, включають нікель Ренея, оксид платини або паладію, рутенію, родію, іридію та їм подібних на активованому вугіллі, сульфат барію, карбонат кальцію та подібні. Їх кількість загалом становить від 0,01 до 1 молярного еквіваленту, переважно від 0,05 до 0,5 молярного еквіваленту, на 1 моль сполуки (III).

20 Як джерело водню використовують водень, циклогексен, гідразин, форміат амонію та їм подібні.

25 Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, спирти, вуглеводні, кетони, нітрили, аміді, естери, воду і т.п., з наданням переваги спиртам, етерам та воді. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

Температура реакції загалом становить від 0 до 100 °C, переважно 20-60 °C.

Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-48 годин.

Реакція конденсації сполуки (II) та аміну може бути здійснена у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію, з використанням, наприклад, агента конденсації.

30 Амін, що використовується в цій реакції, може бути сконденсований з карбоксигрупою сполуки (II) з утворенням 'карбамоїлу, що необов'язково має замісник(и)' для R^2 . Такий амін може бути таким, що випускається серійно, або може бути отриманий з відповідної вихідної сполуки способом, відомим per se.

35 Приклади агента конденсації включають карбодіїмід (наприклад, дициклогексилкарбодіїмід (DCCD), водорозчинний карбодіїмід (WSCD) та їм подібні), фосфатний естер (наприклад, діетилціанофосфонат, діетилхлорфосфонат, дифенілфосфороазид та подібні), BOP реагент (1H-бензотриазол-1-ілокситрипіролідинофосфонію гексафторфосфат (PyBOP)), 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін (EEDQ), карбонілдіїмідазол та їм подібні, з наданням переваги WSCD.

40 Кількість кожного аміну та агента конденсації, що повинні використовуватися, загалом становить від 1 до 10 молярних еквівалентів, переважно 1-2 молярні еквіваленти, на 1 моль сполуки (II).

45 Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, вуглеводні, кетони, нітрили, аміді, естери та їм подібні, з наданням переваги етерам і амідам. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

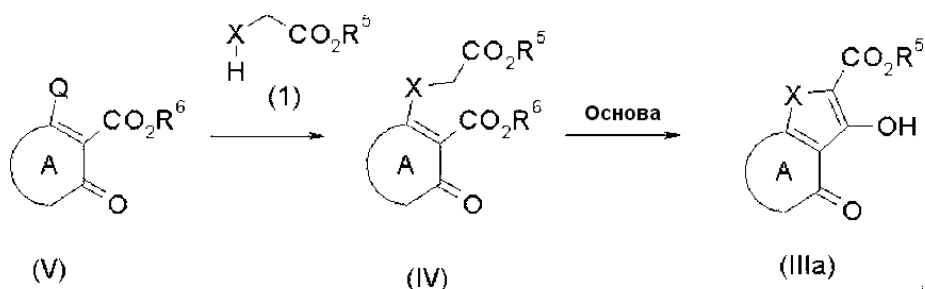
Температура реакції загалом становить від 0 до 100 °C, переважно 20-60 °C.

Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-48 годин.

50 Серед сполук (III) сполука (IIIa), в якій R^3 означає гідрокси, може бути отримана, наприклад, [Способом B], наведеним нижче або способом, аналогічним йому.

[Спосіб B]

Сполуку (V) піддають взаємодії із сполукою (1), і отриману сполуку (IV) обробляють основою з одержанням сполуки (IIIa).



де Q є групою, що відходить, R^6 означає C_{1-6} алкіл, а інші символи є такими, як визначено вище.

Приклади групи, що відходить для Q включають атом галогену (наприклад, хлору, броду, йоду), необов'язково галогенований C_{1-6} алкілсульфонілокси (наприклад, метилсульфонілокси, етилсульфонілокси, трифторметилсульфонілокси), C_{6-10} арилсульфонілокси, що необов'язково має C_{1-6} алкіл (наприклад, бензолсульфонілокси, 4-толуолсульфонілокси), метилмеркапто, метансульфоніл та їм подібні, з наданням переваги атому галогену.

Приклади C_{1-6} алкілу для R^6 включають метил, етил та їм подібні.

Сполука (V) може бути отримана згідно із способами одержання сполуки (Va) і сполуки (Va-2), наведених нижче.

Взаємодія сполуки (V) і сполуки (1) може бути здійснена у присутності основи, якщо це необхідно, та у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію.

Сполука (1) може випускатися серійно або може бути отримана з відповідної вихідної сполуки способом, відомим per se.

Кількість сполуки (1), яка повинна використовуватися, загалом складає від 1 до 20 молярних еквівалентів, переважно 1-10 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (V). Приклади основи, яка використовується при необхідності, включають гідрид натрію, метоксид натрію, етоксид натрію, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, гідроксид натрію, триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин та подібні. Їх кількість, яка повинна використовуватися, загалом становить від 1 до 20 молярних еквівалентів, переважно, 2-10 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (V).

Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, вуглеводні, спирти, аміді, естери та їм подібні, з наданням переваги етерам і амідам. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

Температура реакції загалом становить від 0 до 100 °C, переважно, 20-90 °C.

Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно, 1-48 годин.

Сполука (IV) може бути перетворена на сполуку (IIIa) з використанням основи у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію.

Приклади основи включають метоксид натрію, етоксид натрію, гідроксид натрію, триетиламін та їм подібні, і їх кількість, яка повинна використовуватися, загалом становить від 1 до 20 молярних еквівалентів, переважно, 2-10 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (IV).

Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, вуглеводні, спирти, аміді, естери та їм подібні, з наданням переваги етерам і амідам. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

Температура реакції загалом становить від 0 до 100 °C, переважно, 20-90 °C.

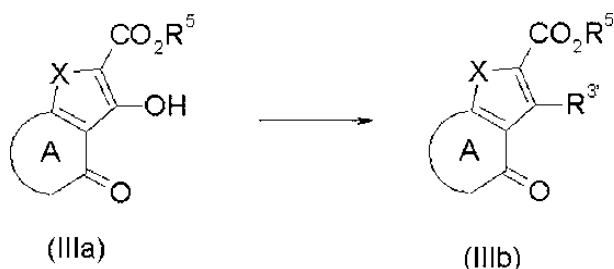
Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно, 1-48 годин.

Сполука (V) може бути безпосередньо перетворена на сполуку (IIIa) без виділення сполуки (IV).

Серед сполук (III) сполука (IIIb), в якій R^3 означає алкокси, що необов'язково має замісник(и), може бути отримана, наприклад, за допомогою [Способу C], наведеного нижче, або способом, аналогічним йому.

[Спосіб C]

Сполуку (IIIa) піддають взаємодії з галогенованим алкілом, естером сірчаної кислоти, естером метансульфонової кислоти, що необов'язково заміщений атомом(ами) галогену, та їм подібними з одержанням сполуки (IIIb).



в якій R^3 означає алкокси, що необов'язково має замісник(и), а інші символи є такими, як визначено вище.

5 "Алкокси, що необов'язково має замісник(и)" для R^3 означає "гідрокси, заміщений алкілом, що необов'язково має замісник(и)", що включається в "гідрокси, що необов'язково має замісник(и)" для R^3 .

Взаємодія між сполукою (IIIa) і галогенованим алкілом, естером сірчаної кислоти, естером метансульфонової кислоти, що необов'язково заміщений атомом(ами) галогену, та їм
10 подібними може здійснюватися у присутності основи у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію.

Галогенований алкіл, естер сірчаної кислоти та естер метансульфонової кислоти, що
необов'язково заміщений атомом(ами) галогену, використовувані в цій реакції, можуть
алкілювати гідроксильну групу сполуки (IIIa) з утворенням "алкокси, що необов'язково має
15 замісник(и)" для R^3 . Такий галогенований алкіл, естер сірчаної кислоти та естер
метансульфонової кислоти, що необов'язково заміщений атомом(ами) галогену, може
випускатися серійно або може бути отриманий з відповідної вихідної сполуки способом, відомим
per se.

Кількість галогенованого алкілу та їм подібних сполук, що повинна використовуватися,
20 загалом становить від 1 до 3 молярних еквівалентів, переважно 1-2 молярні еквіваленти, на 1
моль сполуки (IIIa). Приклади основи, що повинна використовуватися, включають метоксид
натрію, етоксид натрію, карбонат цезію, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, гідроксид
натрію, триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин, 1,8-
діазабіцкло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) та їм подібні, і їх кількість, яка повинна використовуватися,
25 загалом становить від 1 до 5 молярних еквівалентів, переважно від 1 до 3 молярних
еквівалентів, на 1 моль сполуки (IIIa).

Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери,
вуглеводні, спирти, кетони, нітрили, аміді, естери та їм подібні, з наданням переваги етерам і
амідам. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в
30 прийнятному співвідношенні.

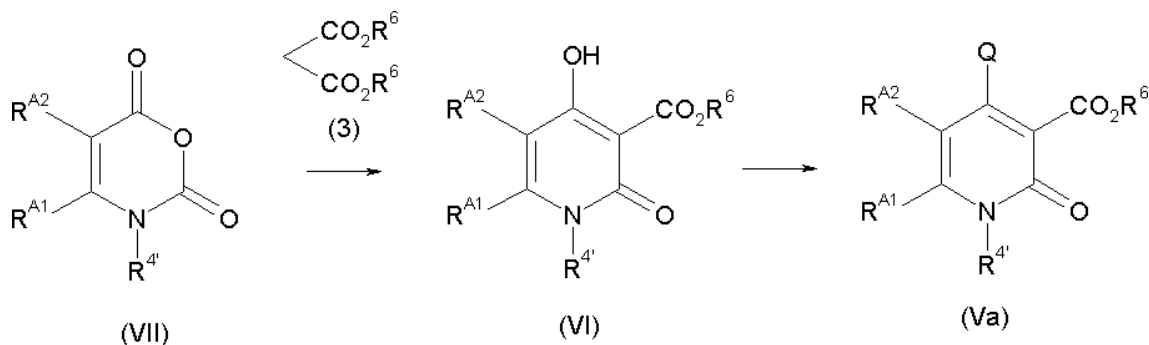
Температура реакції загалом становить від 0 до 100 °C, переважно 20-90 °C.

Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-48 годин.

Серед сполук (V) 2-оксонікотинатний естер (Va), в якому кільце A є піридиновим кільцем або
конденсованим піридиновим кільцем, може бути отриманий, наприклад, з використанням
35 [Способу D], наведеного нижче, або способом, аналогічним йому.

[Спосіб D]

Сполуку (VII) піддають взаємодії з естером маленової кислоти (3) і гідроксильну групу
отриманої сполуки (VI) перетворюють на відхідну групу Q з одержанням сполуки (Va).



в якій R^4 означає вуглеводневу групу, що необов'язково має замісник(и), а інші символи є
такими, як визначено вище.

Як "вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и)" для $R^{4'}$ можуть бути зазначені групи, подібні до "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)" для R^4 .

Взаємодія сполуки (VII) і естеру малонової кислоти (3) може бути здійснена у присутності основи у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію.

5 Естер малонової кислоти (3) може випускатися серійно або може бути отриманий з відповідної вихідної сполуки способом, відомим *per se*.

10 Кількість естеру малонової кислоти (3), яка повинна використовуватися, загалом становить від 1 до 2 молярних еквівалентів, переважно 1-1,5 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (VII). Приклади основи, що використовується, включають гідрид натрію, метоксид натрію, етоксид натрію, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, гідроксид натрію, триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин, DBU та їм подібні, а їх кількість, яка повинна використовуватися, загалом становить від 1 до 10 молярних еквівалентів, переважно 1-5 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (VII).

15 Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, вуглеводні, кетони, нітрили, аміди та їм подібні, з наданням переваги етерам і амідам. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

Температура реакції загалом становить від 0 до 100 °C, переважно 0-80 °C.

Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-48 годин.

20 Перетворення гідроксильної групи сполуки (VI) на відхідну групу Q може бути здійснене, наприклад, з використанням галогенувального агента та реагента сульфонування у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію, або без розчинника та, при необхідності, у присутності основи.

25 Приклади галогенувального реагента включають тіонілхлорид, фосфорилхлорид, пентахлорид фосфору, трибромід фосфору та подібні.

Кількість галогенувального реагента, яка повинна використовуватися, загалом становить від 1 до 20 молярних еквівалентів, переважно 2-10 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (VI).

Температура реакції загалом становить від 0 до 130 °C, переважно 20-130 °C.

Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-48 годин.

30 Приклади агента сульфонування включають ангідрид трифторметансульфонової кислоти, галогенангідрид метансульфонової кислоти, галогенангідрид бензолсульфонової кислоти та їм подібні, і їх кількість, яка повинна використовуватися, загалом становить від 1 до 2 молярних еквівалентів, переважно 1-1,5 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (VI). Приклади основи, яка при необхідності повинна використовуватися, включають триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин та їм подібні, і їх кількість, яка повинна використовуватися, загалом становить від 2 до 5 молярних еквівалентів, переважно 2-3 молярні еквіваленти, на 1 моль сполуки (VI).

40 Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, вуглеводні, спирти, аміди, естери та їм подібні, з наданням переваги етерам і амідам. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

Температура реакції загалом становить від -10 до 100 °C, переважно 0-60 °C.

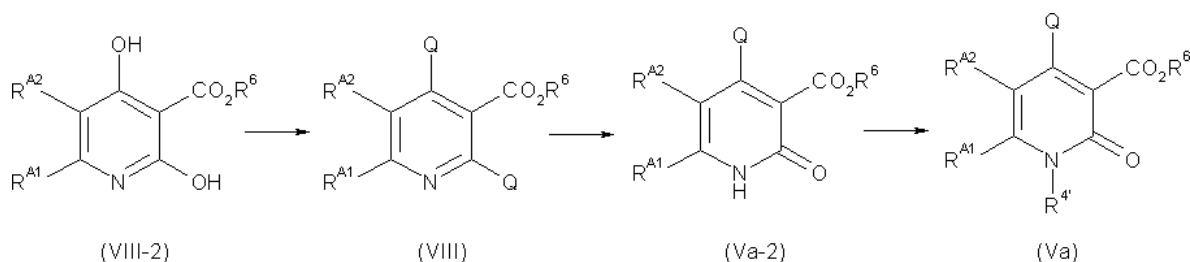
Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-48 годин.

45 Сполука (VII), яка повинна бути вихідною речовиною в [Способі D], може бути синтезована за допомогою відомого способу, наприклад, способу, що описаний у *Journal of Heterocyclic Chemistry*, том 12, стор. 565-572 (1975).

Також сполука (Va) може бути отримана, наприклад, з використанням [Способу E], наведеного нижче, або способу, аналогічного йому.

[Спосіб E]

50 Гідроксильну групу сполуки (VIII-2) перетворюють на відхідну групу Q, і отриману сполуку (VIII) гідролізують з одержанням сполуки (Va-2). Цю сполуку (Va-2) піддають взаємодії з галогенованим вуглеводнем та йому подібними з одержанням сполуки (Va).



в якій кожний символ є таким, як визначеним вище.

Сполука (VIII) може бути отриманим згідно із способом синтезу сполуки (Va) у вищезгаданому [Способі D]. Кількість галогенувального реагента і сульфонульовального реагента, яка повинна використовуватися, може збільшуватися в міру необхідності.

Гідроліз сполуки (VIII) можна здійснювати, наприклад, після заміщення відхідної групи Q ацетокси- або алкоксигрупою або безпосередньо в лужних умовах або кислотних умовах у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію.

Якщо відхідну групу Q заміщують ацетокси- або алкоксигрупою, можна використовувати, наприклад, ацетат натрію, метоксид натрію, етоксид натрію та їм подібні сполуки, і їх кількість, яка повинна використовуватися, загалом становить від 1 до 20 молярних еквівалентів, переважно 1-5 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (VIII).

Для безпосереднього гідролізу в кислотних умовах як кислота можуть використовуватися, наприклад, оцтова кислота, хлорводнева кислота, сірчана кислота, метансульфонова кислота та їм подібні.

Для безпосереднього гідролізу в лужних умовах як основа можуть використовуватися, наприклад, водний розчин гідроксиду натрію, водний розчин гідроксиду калію, водний розчин гідроксиду літію та їм подібні.

Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, вуглеводні, спирти, кетони, нітрили, аміді, вода та їм подібні, з наданням переваги етерам, амідам і воді. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

Температура реакції загалом становить від 0 до 130 °C, переважно 20-130 °C.

Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-48 годин.

Сполука (Va-2) може бути перетворена на сполуку (Va) шляхом взаємодії сполуки (Va-2) зі сполукою, представленою формулою $R^{4'}-Q'$, де $R^{4'}$ є таким, як визначено вище, і Q' є групою, що відходить, у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію, або без розчинника, при необхідності у присутності основи.

Приклади групи, що відходить, для Q' включають атом галогену (наприклад, хлору, броду, йоду), необов'язково галогенову C_{1-6} алкілсульфонілокси-групу (наприклад, метилсульфонілокси, етилсульфонілокси, трифторметилсульфонілокси), C_{6-10} арилсульфонілокси, що необов'язково має C_{1-6} алкіл (наприклад, бензолсульфонілокси, 4-толуолсульфонілокси), метилмеркапто, метансульфоніл та їм подібні, з наданням переваги атому галогену.

Кількість сполуки, представленої формулою $R^{4'}-Q'$, яка повинна використовуватися, загалом становить від 1 до 20 молярних еквівалентів, переважно від 2 до 10 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (Va-2).

Приклади основи, що при необхідності повинна використовуватися, включають триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин, гідрид натрію, карбонат калію, карбонат цезію, трет-бутоксид калію, трет-бутоксид натрію та їм подібні, з наданням переваги трет-бутоксиду натрію, і їх кількість, яка повинна використовуватися, загалом становить від 2 до 5 молярних еквівалентів, переважно від 2 до 3 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (Va-2).

Переважно, до реакційної суміші додають бромід тетрабутиламонію або подібні.

Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, вуглеводні, спирти, аміді, естери та їм подібні, переважно етери і аміді. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

Температура реакції загалом становить від -10 до 100 °C, переважно 0-60 °C.

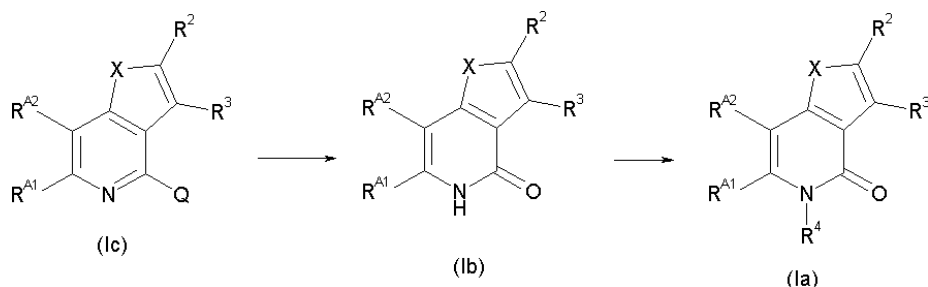
Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-48 годин.

Сполука (VIII-2), що є вихідною речовиною в [Способі E], може бути синтезована за допомогою відомого способу, наприклад, способу, що описаний у Journal of Organic Chemistry, том 46, стор. 3040-3048 (1981).

Серед сполук (I) сполука (Ia) і сполука (Ib) можуть бути отримані, наприклад, [Способом F], наведеним нижче або способом, аналогічним йому.

[Спосіб F]

Сполука (Ib) і сполука (Ia) можуть бути одержані із сполуки (Ic) з використанням реакції відповідно до [Способу E].



в якій кожний символ є таким, як визначено вище.

Перетворення сполуки (Ic) на сполуку (Ib) може бути здійснене відповідно до реакції, в якій із сполуки (VIII) отримують сполуку (Va-2) в [Способі E].

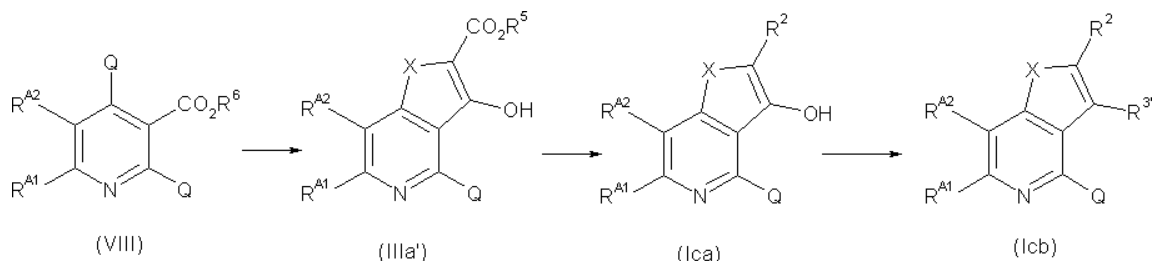
Реакція перетворення сполуки (Ib) на сполуку (Ia) може бути здійснена відповідно до реакції, в якій із сполуки (Va-2) отримують сполуку (Va) в [Способі E].

Сполука (Ic) може бути одержана згідно із способом одержання сполуки (Ica) і сполука (Icb), наведеним нижче.

Серед сполук (Ic), сполука (Ica), в якій R^3 означає гідрокси, і сполука (Icb), в якій R^3 означає алкокси, що необов'язково має замісник(и), (показані як R^3 в наступній формулі (Icb)) можуть бути одержані, наприклад, за допомогою [Способу G], наведеного нижче, або способом, аналогічним йому.

[Спосіб G]

Сполука (Ica) і сполука (Icb) можуть бути одержані із сполуки (VIII) за допомогою реакцій відповідно до [Способу A], [Способу B] і [Способу C].



в яких кожний символ є таким, як визначено вище.

Перетворення сполуки (VIII) на сполуку (IIIa') може бути здійснене відповідно до [Способу B].

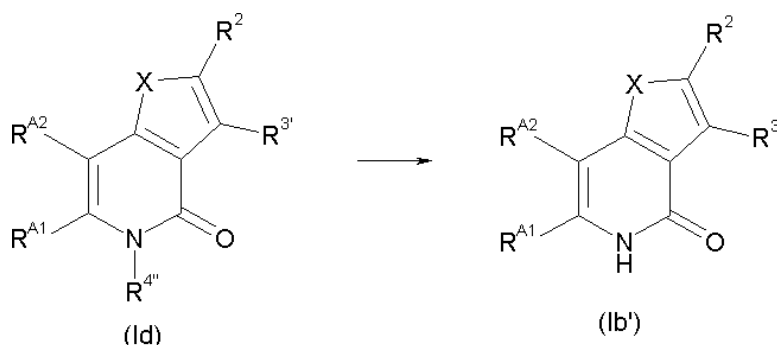
Перетворення сполуки (IIIa') на сполуку (Ica) може бути здійснене відповідно до [Способу A].

Перетворення сполуки (Ica) на сполуку (Icb) може бути здійснене відповідно до [Способу C].

Також, сполука (Ib) може бути отримана, наприклад, [Способом H], наведеним нижче, або способом, аналогічним йому.

[Спосіб H]

Серед сполук (Ib), сполука (Ib'), в якій R^3 означає алкокси, що необов'язково має замісник(и), (показаний як R^3 в наступній формулі (Ib')) може бути одержана шляхом видалення R^4 із сполуки (Id), де R^3 означає алкокси, що необов'язково має замісник(и) (показаний як R^3 в наступній формулі (Id)) і R^4 означає фенацил, що необов'язково має замісник(и), метоксиметил, 4-метоксибензил або 2,4-диметоксибензил (показаний як R^4 в наступній формулі (Id)) із числа сполук (Ia).



в якій $R^{4''}$ означає фенацил, що необов'язково має замісник(и), метоксиметил, 4-метоксибензил або 2,4-диметоксибензил, а інші символи є такими, як визначено вище.

Коли $R^{4''}$ означає фенацил, що необов'язково має замісник(и), перетворення сполуки (Id) на сполуку (Ib') може бути здійснене, наприклад, у присутності металу, такого як цинк і йому подібні, в кислотних умовах у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію. Кількість цинку, яка повинна використовуватися, загалом становить від 1 до 20 молярних еквівалентів, переважно 1-10 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (Id). Як кислоту використовують хлорводневу кислоту, сірчану кислоту та їм подібні.

Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, вуглеводні, спирти, кетони, нітрили, аміди, воду та їм подібні, з наданням переваги етерам, амідам і воді. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

Температура реакції загалом становить від 20 до 120 °C, переважно 20-100 °C.

Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-24 години.

Коли $R^{4''}$ є метоксиметилом, перетворення сполуки (Id) на сполуку (Ib') може бути здійснене в кислотних умовах у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію. Як кислоту можна використовувати хлорводневу кислоту, сірчану кислоту та їм подібні.

Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, вуглеводні, спирти, кетони, нітрили, аміди, воду та їм подібні, з наданням переваги етерам, амідам і воді. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

Температура реакції загалом становить від 0 до 120 °C, переважно 20-60 °C.

Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-24 години.

Коли $R^{4''}$ є 4-метоксибензилом, перетворення сполуки (Id) на сполуку (Ib') може бути здійснене в сильно кислотних умовах у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію. Як кислоту можна використовувати трифтороцтову кислоту, трифторметансульфонову кислоту та їм подібні. В цьому випадку можна використовувати анізол як катіонний очищувач в кількості загалом від 1 до 20 молярних еквівалентів, переважно 1-5 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (Id).

Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, вуглеводні, спирти, кетони, нітрили, аміди та їм подібні, переважно етери і аміди. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

Температура реакції загалом становить від 0 до 120 °C, переважно 20-60 °C.

Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-24 годин.

Коли $R^{4''}$ є 2,4-диметоксибензилом, перетворення сполуки (Id) на сполуку (Ib') може бути здійснене у присутності оксиданту, такого як церію (IV) діамонійнітрат (CAN), 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (DDQ) та їм подібні у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію.

Кількість оксиданту, яка повинна використовуватися, загалом становить від 1 до 20 молярних еквівалентів, переважно 1-5 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (Id).

Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, вуглеводні, спирти, кетони, нітрили, аміди, воду та їм подібні, з наданням переваги етерам, нітрилам, амідам і воді. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

Температура реакції загалом становить від 0 до 120 °C, переважно 20-60 °C.

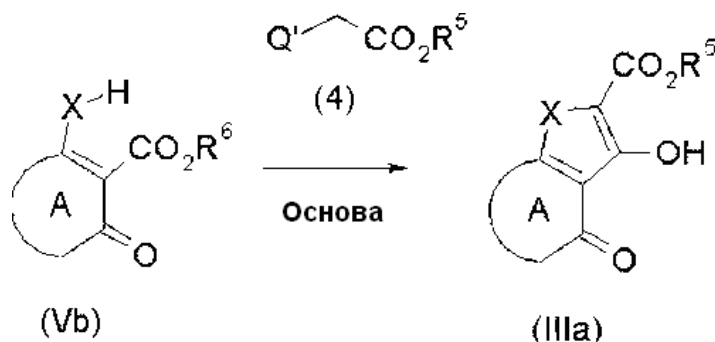
Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-24 години.

Крім того, сполука (IIIa) може бути отримана, наприклад, з використанням [Способу I], наведеного нижче, або способом, аналогічним йому.

[Спосіб I]

Сполуку (Vb) піддають взаємодії із сполукою (4) з одержанням сполуки (IIIa).

5



в якій Q' є групою, що відходить, а інші символи є такими, як визначено вище.

10 Приклади групи, що відходить для Q' включають групи, подібні до відхідної групи для вищезгаданого Q з наданням переваги атому галогену.

Сполука (4) може бути комерційно доступним реагентом або може бути синтезована способом, відомим per se.

15 Сполука (Vb), наприклад, похідна 6-аміно-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилату та подібні, що повинна бути вихідною сполукою в [Способі I], може бути синтезована за допомогою відомого способу, наприклад, способу, що описаний у Journal of Chemical Society of Japan, том 46, стор. 3849-3853 (1973). Наприклад, похідна 2-меркапто-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилату і їй подібні може бути синтезована з використанням відомого способу, наприклад, способу, що описаний у Journal of Heterocyclic Chemistry, том 27, стор. 839-843 (1990).

20 Взаємодія між сполукою (Vb) і сполукою (4) може бути здійснена у присутності основи у розчиннику, що шкідливим чином не впливає на реакцію.

25 Кількість сполуки (4), яка повинна використовуватися, загалом становить від 1 до 3 молярних еквівалентів, переважно 1-2 молярні еквіваленти, на 1 моль сполуки (Vb). Приклади основи включають метоксид натрію, етоксид натрію, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, гідроксид натрію, триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин та їм подібні, і їх кількість, яка повинна використовуватися, загалом становить від 2 до 5 молярних еквівалентів, переважно 2-3 молярні еквіваленти, на 1 моль сполуки (Vb).

30 Приклади розчинника, що шкідливим чином не впливає на реакцію, включають етери, вуглеводні, спирти, кетони, нітрили, амідни, воду та їм подібні, з наданням переваги етерам, амідам і воді. Два або кілька видів визначених вище розчинників можуть використовуватися в суміші в прийнятному співвідношенні.

Температура реакції загалом становить від 20 до 120 °C, переважно 20-100 °C.

Час реакції загалом становить від 0,5 до 100 годин, переважно 1-24 години.

35 Сполука, що входить в об'єм даного винаходу, також може бути отримана із застосуванням до сполуки (I) засобів, відомих per se, для введення замісників та перетворення функціональних груп. Для перетворення замісників можуть бути використані загальноприйнятні способи. Наприклад, можна навести перетворення на карбоксигрупу гідролізом естеру, перетворення на карбамоїл шляхом амідування карбоксигрупи, перетворення на гідроксиметильну групу шляхом відновлення карбоксигрупи, перетворення на спиртову сполуку шляхом відновлення або алкілювання карбонільної групи, відновне амінування карбонільної групи, оксимування карбонільної групи, ацилювання, карбамідування, сульфонування або алкілювання аміногрупи, заміщення та амінування активного галогену аміном, амінування нітрогрупи шляхом віднолення, алкілювання гідроксигрупи, заміщення та амінування гідроксигрупи та їм подібні. Якщо в процесі введення замісників та перетворення функціональних груп присутній реакційноздатний замісник, що викликає небажану реакцію, вводять в реакційноздатний замісник при необхідності заодно захисну групу засобами, відомими per se, і видаляють захисну групу засобами, відомими per se, після завершення цільової реакції, отримуючи таким чином сполуку, що знаходиться в межах даного винаходу.

50 У вищезгаданому способі одержання, якщо вихідна сполука або сполука даного винаходу має як замісник аміногрупу, карбоксильну групу, гідроксильну групу або меркаптогрупу, в цю

групу може бути введена захисна група, зазвичай використовувана в хімії пептидів, та їй подібні. Захисна група може бути видалена у відповідності із загальноприйнятими способами на будь-якій стадії в кожній схемі.

Сполука (I) може бути виділена та очищена засобами, відомими *per se*, такими як фазовий переніс, концентрування, екстракція розчинником, фракціонування, рідинна конверсія, кристалізація, перекристалізація, хроматографія та подібні. Якщо сполуку (I) отримують у формі вільної сполуки, вона може бути перетворена на бажану сіль способом, відомим *per se*, або способом, аналогічним йому. Навпаки, якщо сполуку отримують у формі солі, вона може бути перетворена у вільну форму або іншу бажану сіль способом, відомим *per se*, або способом, аналогічним йому.

Сполука (I) може використовуватися у вигляді проліків. Проліки сполуки (I) означають сполуку, що перетворюється на сполуку (I) реакцією під дією ферменту, шлункової кислоти і т.п. у фізіологічних умовах організму, тобто сполуку, яка перетворюється на сполуку (I) оксидуванням, відновленням, гідролізом і т.п. під дією ферменту, сполуку, яка перетворюється на сполуку (I) гідролізом і т.п. під дією шлункової кислоти, і подібні.

Проліками сполуки (I) може бути сполука, яку отримують, піддаючи аміногрупу в сполуці (I) ацилуванню, алкілуванню або фосфорилуванню (наприклад, сполука, яку отримують, піддаючи аміногрупу в сполуці (I) ейкозаноїлуванню, аланілуванню, пентиламінокарбонілуванню, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метоксикарбонілуванню, тетрагідрофуранілуванню, піролідилметилуванню, півалоїлоксиметилуванню або трет-бутилуванню); сполука, яку отримують, піддаючи гідроксильну групу в сполуці (I) ацилуванню, алкілуванню, фосфорилуванню або боруванню (наприклад, сполука, яку отримують, піддаючи гідроксильну групу в сполуці (I) даного винаходу ацетилуванню, пальмітоїлуванню, пропаноїлуванню, півалоїлуванню, сукцинілуванню, фумарилуванню, аланілуванню або диметиламінометилкарбонілуванню); сполука, яку отримують, піддаючи карбоксильну групу в сполуці (I) естерифікації або амідуванню (наприклад, сполука, яку отримують, піддаючи карбоксильну групу в сполуці (I) етилестерифікації, фенілестерифікації, карбоксиметилестерифікації, диметиламінометилестерифікації, півалоїлоксиметилестерифікації, етоксикарбонілоксиетилестерифікації, фталідилестерифікації, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метилестерифікації, циклогексилоксикарбонілетилестерифікації або метиламідуванню) і подібні. Будь-яка з цих сполук може бути отримана із сполуки (I) способом, відомим *per se*.

Проліками сполуки (I) також може бути сполука, що перетворюється в сполуку (I) у фізіологічних умовах, таких як умови, описані в IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Том 7, Design of Molecules, стор.163-198, Оубл. HIROKAWA SHOTEN (1990).

Якщо сполука (I) має ізомер, такий як оптичний ізомер, стереоізомер, позиційний ізомер, ротаційний ізомер і подібні, будь-який ізомер та їх суміш охоплюються сполукою (I). Наприклад, якщо сполука (I) має оптичний ізомер, оптичний ізомер, виділений з рацемату, також входять в межі сполуки (I). Такі ізомери можуть бути отримані як незалежні продукти методами синтезу або засобами розділення (концентрування, екстракція розчинником, колонкова хроматографія, перекристалізація та подібні), відомими *per se*.

Сполука (I) може бути кристалічною, і як монокристал, так і суміш кристалів охоплюються сполукою (I). Кристали можуть бути отримані кристалізацією згідно із способами кристалізації, відомими *per se*.

Сполука (I) може бути співкристалом.

Сполука (I) може бути гідратом, не гідратом, сольватом або не сольватом, обидва з яких охоплюються сполукою (I) і подібні.

Сполука, мічена ізотопом (наприклад, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I і т.п.) також охоплюється сполукою (I).

Сполука (I) представленого винаходу або її сіль, або її проліки (інколи скорочена зазначена як "сполука даного винаходу" в представленому описі) взаємодіє, наприклад, з людським Smo білком і змінює його просторову структуру, в зв'язку з чим утворення комплексу з білком, залученим в сигнальну трансдукцію в цитоплазмі, інгібується і система сигнальної трансдукції хеджхого (Hedgehog) інгібується. Альтернативно, сполука даного винаходу взаємодіє з людським Smo білком і безпосередньо інгібує утворення комплексу людського Smo білка з білком, що залучається в систему сигнальної трансдукції Hedgehog в цитоплазмі, у відповідності з чим система сигнальної трансдукції Hedgehog інгібується. Альтернативно, сполука даного винаходу взаємодіє з сайтом Smo білка, наприклад, сайтом фосфорилування та подібним, який модифікується білком, що залучається в систему сигнальної трансдукції Hedgehog, таким

чином, модифікація, така як фосфорилування Smo та їм подібні інгібується, і система сигнальної трансдукції Hedgehog також інгібується.

Інгібування системи сигнальної трансдукції Hedgehog може бути виміряне, наприклад, кількісним оцінюванням зменшення рівня експресії репортерного гена, зв'язаного з послідовністю білка в напрямку експресії Gli зв'язувального сайту, заснованим на інтенсивності флуоресценції згідно з Експериментальним Прикладом 1. Альтернативно, воно може бути виміряне кількісним оцінюванням експресії Gli-1 мРНК в клітинному екстракті кількісним ПЦР-способом та подібними. Для виявлення зменшення використовують сполуку, яка інгібує Hedgehog сигнальні мішені Smo, що може бути підтверджено, наприклад, зв'язуванням міченого флуоресцентною речовиною циклопаміну та досліджуваної сполуки з клітинами, що експресують Smo, вимірюванням рівня флуоресценції клітин та порівнюванням значень із значеннями без додавання досліджуваної сполуки.

Відповідно, сполука представленого винаходу є корисною як Smo інгібітор для ссавців (наприклад, мишей, щурів, хом'яків, кролів, котів, собак, великої рогатої худоби, овець, мавп, людей та їм подібних). Сполуку представленого винаходу використовують як фармацевтичний агент такий як агент для профілактики або лікування захворювань, які ймовірно знаходяться під впливом Smo, наприклад, раку [наприклад., колоректального раку (наприклад, раку товстої кишки, раку прямої кишки, раку анального каналу, спадкового колоректального раку, спадкового неполіпозного колоректального раку, шлунково-кишкової стромальної пухлини і т.п.), раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів, дрібноклітинного раку легенів, злоякісної мезотеліоми і т.п.), мезотеліоми, раку підшлункової залози (наприклад, раку протоків підшлункової залози, пухлини підшлункової залози і т.п.), раку глотки, раку гортані, раку стравоходу, раку шлунку (наприклад, папілярної аденокарциноми, муцинозної аденокарциноми, залозово-плоскоклітинного раку і т.п.), дуоденального раку, раку тонкого кишечника, раку молочної залози (наприклад, інвазивної дуктальної карциноми, дуктальної карциноми *in situ*, запального раку молочної залози і т.п.), раку яєчника (наприклад, епітеліального раку яєчника, позагонадальної гоноцити, гоноцити яєчника, низько потенціальної злоякісної пухлини яєчника і т.п.), тестикулярних пухлин, раку простати (наприклад, гормон-залежного раку простати, гормон-незалежного раку простати і т.п.), раку печінки (наприклад, гепато-целюлярної карциноми, первинного раку печінки, раку позапечінкових жовчних протоків і т.п.), раку щитоподібної залози (наприклад, медулярного раку щитоподібної залози і т.п.), раку нирки (наприклад, нирково-клітинної карциноми, перехідно-клітинного раку ниркової миски та сечоводу і т.п.), раку матки (наприклад, раку шийки матки, раку тіла матки, саркоми матки і т.п.), пухлин мозку (наприклад, медулобластоми, гліоми, пінеальної астроцити, пілоїдної астроцити, дифузної астроцити, анапластичної астроцити, аденоми гіпофізу і т.п.), ретинобластоми, раку шкіри (наприклад, базально-клітинної карциноми, злоякісної меланоми і т.п.), саркоми (наприклад, рабдоміосаркоми, лейоміосаркоми, саркоми м'яких тканин і т.п.), злоякісних пухлин кісток, раку сечового міхура, раку крові (наприклад, множинної мієломи, лейкемії, злоякісної лімфоми, хвороби Ходжкіна, хронічні мієлопроліферативні хвороби і т.п.), раку невідомої первинної локалізації і т.п.], інгібітор росту ракових клітин, інгібітор метастазів раку, промотор апоптозу клітин і т.п... Поміж них, сполука представленого винаходу є ефективною, наприклад, для пухлин мозку, раку шкіри, раку легеней, раку підшлункової залози, раку жовчних протоків, раку простати, раку стравоходу, раку шлунку, колоректального раку, саркоми і раку молочної залози. Особливо, сполука представленого винаходу є ефективною для гліоми, медулобластоми, базально-клітинних пухлин, дрібноклітинного раку легенів, раку підшлункової залози, раку жовчних протоків, раку простати, раку стравоходу, раку шлунку, колоректального раку, рабдоміосаркоми і раку молочної залози.

Сполука представленого винаходу може вводиться перорально або парентерально як окремий агент або у суміші з фармацевтично прийнятним носієм.

Дозована форма сполуки представленого винаходу для перорального введення може бути, наприклад, у формі таблетки (включаючи таблетку з покриттям з цукру, таблетку з плівковим покриттям), пігулки, гранули, порошку, капсули (включаючи м'які капсули і мікрокапсули), сиропу, емульсії, суспензії та їм подібних, і дозована форма для парентерального введення може бути, наприклад, у формі ін'єкції, ін'єкційного агента, інстиляції, супозиторіїв і т.ін... Крім того, ефективним для виготовлення лікарської форми тривалого вивільнення є комбінування сполуки з придатною основою (наприклад, з полімером масляної кислоти, полімер гліколевої кислоти, співполімером масляної кислоти та гліколевої кислоти, сумішшю полімеру масляної кислоти і полімеру гліколевої кислоти, полігліцеринового естеру жирної кислоти і т.ін...).

Як спосіб одержання сполуки представленого винаходу в зазначеній вище дозованій формі є відомим спосіб одержання, що зазвичай використовується в даній галузі. Коли одержується

згадана вище дозована форма, відповідно додаються, коли це необхідно, придатні кількості допоміжних речовин, таких як ексціпієнт, зв'язувальна речовина, дезінтегрант, змашувальний агент, підсолоджувач, поверхнево-активна речовина, суспендувальний агент, емульсифікатор та їм подібні, що зазвичай використовуються в даній галузі.

5 Коли сполука представленого винаходу одержується у вигляді таблетки, наприклад, її можна одержати шляхом додавання ексціпієнта, зв'язувальної речовини, дезінтегранта, змашувального агента та їм подібних, і коли одержується пігулка або гранула, їх можна одержати шляхом додавання ексціпієнта, зв'язувальної речовини, дезінтегранта та їм подібних. Коли одержується порошок або капсула, їх можна одержати шляхом додавання ексціпієнта і йому подібного, коли одержується сироп, його можна одержати шляхом додавання підсолоджувача і йому подібного, і коли одержується емульсія або суспензія, їх можна одержати шляхом додавання суспендувального агента, поверхнево-активної речовини, емульсифікатора та їм подібних.

15 Приклади ексціпієнта включають лактозу, цукрозу, глюкозу, крохмаль, сахарозу, мікрокристалічну целюлозу, порошок солодки, маніт, гідрокарбонат натрію, фосфат кальцію, сульфат кальцію та їм подібні.

Приклади зв'язувальної речовини включають 5-10 мас. % рідкої пасти крохмалю, 10-20 мас. % розчину арабської камеді або розчину желатину, 1-5 мас. % розчину трагаканту, розчину карбоксиметилцелюлози, розчину альгінату натрію, гліцерину та їм подібні.

20 Приклади дезінтегранта включають крохмаль, карбонат кальцію та їм подібні.

Приклади змашувального агента включають стеарат магнію, стеаринову кислоту, стеарат кальцію, очищений тальк та їм подібні.

Приклади підсолоджувача включають глюкозу, фруктозу, інвертований цукор, сорбіт, ксиліт, гліцерин, простий сироп та їм подібні.

25 Приклади поверхнево-активної речовини включають лаурилсульфат натрію, полісорбат 80, естер сорбіту і моножирної кислоти, поліоксил 40 стеарат та їм подібні.

Приклади суспендувального агента включають гуміарабік, альгінат натрію, натрій карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, бентоніт та їм подібні.

30 Приклади емульсифікатора включають гуміарабік, трагакант, желатин, полісорбат 80 та їм подібні.

Крім того, коли сполуку представленого винаходу одержують у вигляді згаданої вище дозованої форми при необхідності можуть бути додані придатні кількості барвника, консерванту, ароматичного агента, коригента, стабілізатора, загусника та їм подібних, що типово використовується в цій галузі.

35 Як ін'єкцію можна зазначити внутрішньовенну ін'єкцію, внутрішньошкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, інстиляцію та їм подібні, і як лікарську форму тривалого вивільнення можна згадати іонтофорезний трансдермальний агент та їм подібні.

40 Такі ін'єкції одержують за допомогою способів, відомих як такі, або шляхом розчинення, суспендування або емульсифікування сполуки представленого винаходу в стерилізованому водному або масляному середовищі. Як водне середовище для ін'єкції можуть бути зазначені фізіологічний сольовий розчин, ізотонічні розчини, що містять глюкозу або інші допоміжні агенти (наприклад, D-сорбіт, D-маніт, натрій хлорид та їм подібні) та їм подібні і вони можуть бути використані в комбінації з придатними агентами, що сприяють розчиненню, такими як спирти (наприклад, етанол), поліспирти (наприклад, пропіленгліколь, поліетиленгліколь), неіонні поверхнево-активні речовини (наприклад, полісорбат 80, HCO-50) та їм подібні. Як масляне середовище можна згадати кунжутову олію, соєву олію та їм подібні, які можуть бути використані в комбінації з агентами, що сприяють розчиненню, такими як бензилбензоат, бензиловий спирт та їм подібні. Крім того, можуть бути підмішані буферувальні агенти (наприклад, фосфатний буфер, натрій ацетатний буфер), заспокійливі агенти (наприклад, бензалкорнійхлорид, гідрохлорид прокаїну та їм подібні), стабілізатори (наприклад, сироватковий альбумін людини, поліетиленгліколь та їм подібні), консерванти (наприклад, бензиловий спирт, фенол та їм подібні) та їм подібні. Одержаним ін'єкційним середовищем зазвичай наповнюють ампулу.

55 Тоді як вміст сполуки представленого винаходу в фармацевтичному агенті представленого винаходу змінюється в залежності від форми фармацевтичної рецептури, він загалом становить приблизно від 0,01 до 100 мас. %, переважно приблизно від 2 до 85 мас. %, більш переважно приблизно від 5 до 70 мас. %, стосовно всієї рецептури.

Тоді як вміст допоміжної речовини в фармацевтичному агенті представленого винаходу змінюється в залежності від форми фармацевтичної рецептури, він загалом становить

приблизно від 1 до 99,9 мас. %, переважно приблизно від 10 до 90 мас. %, стосовно всієї рецептури.

Сполука представленого винаходу є стабільною і низькотоксичною і може бути безпечно використана. Тоді як добова доза змінюється в залежності від стану і маси тіла пацієнтів, виду

5 сполуки, шляху введення і т.ін., у випадку, наприклад, перорального введення пацієнтам для лікування раку, добова доза для дорослого (масою тіла приблизно 60 кг) становить приблизно 1-1000 мг, переважно приблизно 3-300 мг, більш переважно приблизно 10-200 мг активного інгредієнта (сполука представленого винаходу), яка може надаватися за один прийом або надаватися 2 або 3 частинами протягом дня.

10 Коли сполука представленого винаходу вводиться парентерально, вона загалом вводиться у формі рідини (наприклад, ін'єкції). Тоді як доза змінюється в залежності від суб'єкта введення, цільового органу, симптому, способу введення і т.ін., вона становить, наприклад, від приблизно 0,01 мг до приблизно 100 мг, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 50 мг, більш переважно від приблизно 0,01 до приблизно 20 мг, у формі ін'єкції, на 1 кг маси тіла, яка

15 переважно вводиться за допомогою внутрішньовенної ін'єкції.

Сполука представленого винаходу може використовуватися одночасно з іншими лікарськими засобами. Зокрема, сполука представленого винаходу може використовуватися разом з медикаментами, такими як гормональні терапевтичні агенти, хіміотерапевтичні агенти, імунотерапевтичні агенти, фармацевтичні агенти, що інгібують дію факторів росту клітини або

20 рецептори фактора росту клітини і т.ін. Надалі, лікарські засоби, які можуть використовуватися в комбінації зі сполукою представленого винаходу згадуються як супровідні лікарські засоби.

Приклади "гормональних терапевтичних агентів" включають фосфестрол, діетилстілбестрол, хлортианізен, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, хлормадінон ацетат, ципротерон ацетат, даназол, алілестренол, гестринон, мепартицин, ралоксифен,

25 ормелоксифен, леформелоксифен, анти-естрогени (наприклад, тамоксифен цитрат, тореміфен цитрат, і т.ін.), пігулкові рецептури, мелітіостан, тестролактон, аміноглутетімід, агоністи LH-RH (наприклад, гозерелін ацетат, бузерелін, леупрорелін і т.ін.), дролоксифен, епітіостанол, етинілестрадіолсульфонат, інгібітори ароматази (наприклад, фадрозол гідрохлорид, анастрозол, ретрозол, ексеместан, ворозол, форместан, і т.ін.), анти-андрогени (наприклад,

30 флутамід, бікартамід, нілутамід, і т.ін.), інгібітори 5 α -редуктази (наприклад, фінастерид, епрістерид і т.ін.), лікарські засоби на основі гормонів кори надниркової залози (наприклад, дексаметазон, преднізолон, бетаметазон, триамцинолон і т.ін.), інгібітори синтезу андрогену (наприклад, абіратерон і т.ін.), ретиноїд і лікарські засоби, що уповільнюють метаболізм ретиноїду (наприклад, ліарозол і т.ін.), тироїдний гормон і DDS (Drug Delivery System) препарати

35 (систем доставки лікарських засобів) та їм подібні.

Приклади "хіміотерапевтичних агентів" включають алкілувальні агенти, антиметаболіти, протиракові антибіотики, протиракові агенти рослинного походження та їм подібні.

Приклади "алкілувальних агентів" включають азотистий іприт, гідрохлорид N-оксиду азотистого іприту, хлорамбутил, циклофосфамід, іфосфамід, тіотепа, карбохон, імпросульфат тозилат, бусульфат, німустин гідрохлорид, мітобронітол, мелфалан, дакарбазин, ранімустин,

40 естрамустин натрій фосфат, триетиленмеламін, кармустин, ломустин, стрептозоцин, піпоброман, етоглуцид, карбоплатин, цисплатин, мібоплатин, недаплатин, оксалиплатин, алтретамін, амбамустин, диброспідію гідрохлорид, фотемустин, преднімустин, пумітепа, рібомустин, темозоломід, треосульфат, трофосфамід, зиностатин стімаламер, адозелесин,

45 цистемустин, бізелесин, їх DDS (Drug Delivery System) препарати (систем доставки лікарських засобів) та їм подібні.

Приклади "антиметаболітів" включають меркаптопурин, 6-меркаптопурин рибозид, тіоінозин, метотрексат, пеметрексед, еноцитабін, цитарабін, цитарабін оксфосфат, анцитабін гідрохлорид, 5-FU лікарські засоби (наприклад, фторурацил, тегафур, UFT, доксифлуредин, кармофур,

50 галоцитабін, емітефур, капецитабін та їм подібні), аміноптерин, нелзарабін, леуковорин кальцію, таблоїд, бутонин, фолінат кальцію, левофолінат кальцію, кладрибін, емітефур, флударабін, гемцитабін, гідроксикарбамід, пентостатин, піритрексим, ідоксирідин, мітогуазон, тіазофрин, амбамустин, бендамустин, їх DDS препарати та їм подібні.

Приклади "протиракових антибіотиків" включають актиноміцин-D, актиноміцин-C, мітоміцин-С, хромоміцин-A3, блеоміцину гідрохлорид, блеоміцину сульфат, пепломіцину сульфат, даунорубіцину гідрохлорид, доксорубіцину гідрохлорид, акларубіцину гідрохлорид, пірарубіцину гідрохлорид, епірубіцину гідрохлорид, неокарциностатин, мітраміцин, саркоміцин, карцинофілін, мітотан, зорубіцину гідрохлорид, мітоксантрон гідрохлорид, ідарубіцину гідрохлорид, їх DDS

55 (Drug Delivery System) препарати (систем доставки лікарських засобів) та їм подібні.

Приклади "протиракових агентів рослинного походження" включають етопозид, етопозид фосфат, вінбластин сульфат, вінкрисдин сульфат, віндезин сульфат, теніпозид, паклітаксель, доцетаксель, вінорелбін, їх DDS препарати та їм подібні.

Приклади "імунотерапевтичних агентів (ІТА)" включають піцибаніл, крестин, созофіран, лентінан, убенімекс, інтерферони, інтерлейкіни, макрофаг колонійстимулюючий фактор, гранулоцит колонійстимулюючий фактор, еритропоетин, лімфотоксин, BCG вакцина, *Corynebacterium parvum*, левамизол, полісахарид К, прокодазол, анти-CTLA4 антитіло та їм подібні.

Приклад "факторів росту клітин" в "фармацевтичних агентах, що інгібують дію факторів росту клітини або рецепторів фактора росту клітини" включають будь-які речовини, що промотують проліферацію клітин, які зазвичай є пептидами, що мають молекулярну вагу не більше 20000, які здатні проявляти свою активність при низьких концентраціях, зв'язуючи рецептор, включаючи (1) EGF (епідермальний фактор росту) або речовини, що проявляють по суті таку ж саму активність як і EGF [наприклад, TGF α і т.ін.], (2) інсулін або речовини, що проявляють по суті таку ж саму активність як і інсулін [наприклад, інсулін, IGF (інсуліноподібний фактор росту)-1, IGF-2 і т.ін.], (3) FGF (фактор росту фібробласту) або речовини, що проявляють по суті таку ж саму активність як і FGF [наприклад, кислотний FGF, основний FGF, KGF (фактор росту кератиноциту), FGF-10 і т.ін.], (4) інші фактори росту клітини [наприклад, CSF (колонієстимулюючий фактор), EPO (еритропоетин), IL-2 (інтерлейкін-2), NGF (фактор росту нерва), PDGF (тромбоцитарний фактор росту), TGF β (трансформуючий фактор росту β), HGF (гепатоцитний фактор росту), VEGF (фактор росту ендотелію судин), херегулін, ангіопоетин і т.ін.].

Приклади "рецепторів фактора росту клітин" включають будь-які рецептори здатні до зв'язування зі згаданими вище факторами росту, включаючи EGF рецептор, рецептор херегуліну (HER3 і т.ін.), рецептор інсуліну, IGF рецептор-1, рецептор IGF-2, рецептор FGF-1 або рецептор FGF-2, VEGF рецептор, рецептор ангіопоетину (Tie2 і т.ін.), PDGF рецептор і т.ін...

Як "фармацевтичні агенти, що інгібують дію факторів росту клітини або рецепторів фактора росту клітин" використовують інгібітор EGF, інгібітор TGF α , інгібітор херегуліну, інгібітор інсуліну, інгібітор IGF, інгібітор FGF, інгібітор KGF, інгібітор CSF, інгібітор EPO, інгібітор IL-2, інгібітор NGF, інгібітор PDGF, інгібітор TGF β , інгібітор HGF, інгібітор VEGF, інгібітор ангіопоетину, інгібітор рецептора EGF, інгібітор HER2, інгібітор HER4, інгібітор рецептора інсуліну, інгібітор рецептора IGF-1, інгібітор рецептора IGF-2, інгібітор FGF рецептора-1, інгібітор FGF рецептора-2, інгібітор FGF рецептора-3, інгібітор FGF рецептора-4, інгібітор рецептора VEGF, інгібітор Tie-2, інгібітор рецептора PDGF, інгібітор Abl, інгібітор Raf, інгібітор FLT3, інгібітор c-Kit, інгібітор Src, інгібітор PKC, інгібітор Trk, інгібітор Ret, інгібітор mTOR, інгібітор Aurora, інгібітор PLK, інгібітор MEK(МЕК1/2), інгібітор MET, інгібітор CDK, інгібітор Akt, інгібітор ERK та їм подібні. Більш особливо використовують, анти-VEGF антитіло (Бевасизумаб і т.ін.), анти-HER2 антитіло (Трастузумаб, Пертузумаб і т.ін.), анти-EGFR антитіло (Цетуксимаб, Панітумумаб, Матузумаб, Німотузумаб і т.ін.), анти-VEGFR антитіло, анти-HGF антитіло, Іматиніб мезилат, Ерлотиніб, Gefitinib, Сорафеніб, Сунітиніб, Дасатиніб, Лапатиніб, Ваталаніб, 4-(4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-ілокси)-6-метокси-7-[3-(1-піролідиніл)пропокси]хіназолін (AZD-2171), Лестауртиніб, Пазопаніб, Канертиніб, Тандутиніб, 3-(4-бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-[4-(1-піролідиніл)бутил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід (CP-547632), Акситиніб, N-(3,3-диметил-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-(піридин-4-ілметиламіно)піридин-3-карбоксамід (AMG-706), Нілотиніб, 6-[4-(4-етилпіперазин-1-ілметил)феніл]-N-[1(R)-фенілетил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін (AEE-788), Вандетаніб, Темсиролімус, Еверолімус, Ензастаурин, N-[4-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-(3-метил-1Н-піразол-5-іламіно)піримідин-2-ілсульфаніл]феніл]циклопропанкарбоксамід (VX-680), фосфорної кислоти 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-фторфеніл)карбамоїлметил]-1Н-піразол-3-іламіно]хіназолін-7-ілокси]пропіл]-N-етиламіно]етилловий естер (AZD-1152), 4-[9-хлор-7-(2,6-дифторфеніл)-5Н-піримідо[5,4-d][2]бензазепін-2-іламіно]бензойна кислота (MLN-8054), N-[2-метокси-5-[(Е)-2-(2,4,6-триметоксифеніл)вінілсульфонілметил]феніл]гліцину натрієва сіль (ON-1910Na), 4-[8-циклопентил-7(R)-етил-5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропрітеридин-2-іламіно]-3-метокси-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід (BI-2536), 5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-4-фтор-1-метил-1Н-бензімідазол-6-карбогідроксомувої кислоти 2-гідроксиетилловий естер (AZD-6244), N-[2(R),3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (PD-0325901), Еверолімус (RAD001) та їм подібні.

На додаток до згаданих вище лікарських засобів також можуть використовуватись L-аспаргіназа, ацеглатон, прокарбазину гідрохлорид, комплексна сіль протопорфірин-кобальт, ртутьгематопорфірин-натрій, інгібітори топоізомерази I (наприклад, іринотекан, топотекан і т.ін.),

інгібітори топоізомерази II (наприклад, собузоксан і т.ін.), індуктори диференціації (наприклад, ретиноїд, вітамін D, і т.ін.), інші інгібітори ангіогенезу (наприклад, гумагіллін, екстракт акули, інгібітор COX-2 і т.ін.), α -блокатори (наприклад, тамсулозину гідрохлорид, і т.ін.), біфосфонові кислоти (памідронат, золедронат і т.ін.), талідомід, 5 азацитидин, децитабін, інгібітор протеасоми (наприклад, бортезоміб і т.ін.), протипухлинне антитіло, таке як анти-CD20 антитіло та їм подібні, мічене токсином антитіло та їм подібні.

Спільне застосування сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу приводить, наприклад, до наступних відмінних результатів

(1) доза може зменшуватись порівняно з окремим застосуванням сполуки представленого винаходу або супровідного лікарського засобу,

(2) комбінаційний лікарський засіб з сполукою представленого винаходу може бути вибраний в залежності від стану пацієнтів (середній, складний і т.ін.),

(3) може бути встановлений довший період лікування,

(4) може досягатись тривала терапевтична дія,

(5) може бути досягнена синергічна дія при комбінованому застосуванні сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу.

В представленому описі, сполука представленого винаходу і супровідний лікарський засіб, що використовуються в комбінації, згадуються тут як "комбінований агент представленого винаходу".

Коли використовується комбінований агент представленого винаходу, час введення сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу не обмежується і сполука представленого винаходу, і супровідний лікарський засіб можуть вводитись суб'єктові одночасно, або з деякими інтервалами. Доза супровідного лікарського засобу може бути визначена відповідно до клінічно встановленої дози, і може прийнятно вибиратись в залежності від суб'єкта, якому її вводять, шляху введення, захворювання, комбінації і т.ін.

Приклади шляху введення при комбінованому застосуванні сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу включають наступні способи: (1) Сполуку представленого винаходу і супровідний лікарський засіб виробляють одночасно, одержуючи єдиний препарат, який потім вводять. (2) Сполуку представленого винаходу і супровідний лікарський засіб виробляють окремо, одержуючи два види препаратів, які вводяться одночасно однаковим шляхом введення. (3) Сполуку представленого винаходу і супровідний лікарський засіб виробляють окремо, одержуючи два види препаратів, які вводять однаковим шляхом введення але в різний час. (4) Сполуку представленого винаходу і супровідний лікарський засіб виробляють окремо, одержуючи два види препаратів, які вводять одночасно але за допомогою різних шляхів введення. (5) Сполуку представленого винаходу і супровідний лікарський засіб виробляють окремо, одержуючи два види препаратів, які вводять різними шляхами в різний час (наприклад, сполуку представленого винаходу і супровідний лікарський засіб вводять в цьому порядку, або у зворотному порядку). Доза супровідного лікарського засобу визначається у відповідності з його клінічною дозою, і співвідношення сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу визначається в залежності від суб'єкта, шляху введення, виду захворювання, симптому, комбінації і т.ін... Наприклад, коли суб'єктом є людина, супровідний лікарський засіб використовується в кількості 0,01-100 (масових частин), відносно 1 масової частини сполуки представленого винаходу.

Комбінований агент представленого винаходу має низьку токсичність і, наприклад, сполука представленого винаходу і/або згаданий вище супровідний лікарський засіб можуть бути змішані, згідно із способом відомим по суті, з фармацевтично прийнятним носієм, одержуючи фармацевтичні композиції, такі як таблетки (включаючи таблетку з цукровим покриттям, таблетку з плівковим покриттям), порошки, гранули, капсули (включаючи м'які капсули), розчини, ін'єкції, супозиторії, агенти тривалого вивільнення та їм подібні, які можуть бути безпечно введені перорально або парентерально (наприклад, локально, ректально, у вену і т.ін.). Ін'єкція може бути введена внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним або внутрішньоорганним шляхом введення, або безпосередньо у пухлину.

Як фармакологічно прийнятний носій, який може бути використаний для одержання комбінованого агента представленого винаходу, можуть бути зазначений той, що є подібним до згаданих вище фармакологічно прийнятних носіїв, що можуть бути використані для одержання фармацевтичного агента представленого винаходу. Коли необхідно, можуть також відповідно використовуватись у відповідних кількостях згадані вище допоміжні речовини, що можуть бути використані для одержання фармацевтичного агента представленого винаходу, такі як консерванти, антиоксиданти, барвники, підсолоджувачі, адсорбенти, змочувальні агенти і т.ін...

Складове співвідношення сполуки представленого винаходу до супровідного лікарського засобу в комбінованому агенті представленого винаходу може прийнятно встановлюватись в залежності від суб'єкта введення, шляху введення, типу захворювань і т.ін...

Наприклад, вміст сполуки представленого винаходу в комбінованому засобі представленого винаходу змінюється в залежності від дозованої форми і зазвичай становить приблизно від 0,01 до 100 мас. %, переважно приблизно від 0,1 до 50 мас. %, також переважно приблизно від 0,5 до 20 мас. %, виходячи з рецептури.

Вміст супутнього лікарського засобу в комбінованому агенті представленого винаходу змінюється в залежності від дозованої форми і зазвичай становить приблизно від 0,01 до 90 мас. %, переважно приблизно від 0,1 до 50 мас. %, також переважно приблизно від 0,5 до 20 мас. %, виходячи з рецептури.

Вміст допоміжних речовин в комбінованому агенті представленого винаходу змінюється в залежності від дозованої форми і зазвичай становить приблизно від 1 до 99,99 мас. %, переважно приблизно від 10 до 90 мас. %, виходячи з рецептури.

Коли сполука представленого винаходу і супровідний лікарський засіб одержується окремо, цей вміст може бути однаковим.

Ці лікарські форми можуть бути одержані за допомогою по суті відомого способу, який зазвичай використовується в процесах одержання.

Наприклад, сполука представленого винаходу і супровідний лікарський засіб можуть бути одержані у вигляді водної ін'єкції разом з диспергувальним агентом (наприклад, Tween 80 (виробництва Atlas Powder, US), HCO 60 (виробництва Nikko Chemicals), поліетиленгліколем, карбоксиметилцелюлозою, альгінатом натрію, гідроксипропілметилцелюлозою, декстрином і т.ін.), стабілізатором (наприклад, аскорбіною кислотою, піросульфідом натрію і т.ін.), поверхнево-активною речовиною (наприклад, Полісорбатом 80, макроголем і т.ін.), солюбілізатором (наприклад, гліцерином, етанолом і т.ін.), буферувальним агентом (наприклад, фосфорною кислотою або її сіллю з лужним металом, лимонною кислотою або її сіллю з лужним металом і т.ін.), ізотонічним агентом (наприклад, хлоридом натрію, хлоридом калію, манітом, сорбітом, глюкозою і т.ін.), рН коригуючим агентом (наприклад, хлорводневою кислотою, гідроксидом натрію і т.ін.), консервантом (наприклад, етил параоксибензоатом, бензойною кислотою, метилпарабеном, пропілпарабеном, бензиловим спиртом і т.ін.), помічником розчинення (наприклад, концентрованим гліцерином, меглуміном і т.ін.), солюбілізувальним агентом (наприклад, пропіленгліколем, сахарозою і т.ін.), заспокійливим засобом (наприклад, глюкозою, бензиловим спиртом і т.ін.) та їм подібними, або можуть бути розчинені, суспендовані або емульсифіковані в рослинній олії, такий як оливова олія, кунжутова олія, олія з насіння бавовнику, кукурудзяна олія і т.ін., або солюбілізувальному агенті, такому як пропіленгліколь або йому подібному для одержання масляної ін'єкції, завдяки чому забезпечується ін'єкція.

Крім того, для одержання лікарської форми для перорального введення, до сполуки представленого винаходу або супровідного лікарського засобу може бути доданий ексціпієнт (наприклад, лактоза, сахароза, крохмаль і т.ін.), дезінтегрувальний агент (наприклад, крохмаль, карбонат кальцію і т.ін.), зв'язувальна речовина (наприклад, крохмаль, аравійська камедь, карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлоза і т.ін.), змашувальний агент (наприклад, тальк, стеарат магнію, поліетиленгліколь 6000 і т.ін.) та їм подібні, і суміш може бути піддана пресуванню у формі і, якщо необхідно, згідно з методиками відомими по суті в цій галузі, з ціллю маскування смаку, на формований продукт може нанесене кишковорозчинне покриття або покриття тривалого вивільнення. Як агент для нанесення покриття може використовуватись, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, поліоксиетиленгліколь, Твін 80, Плуронік F68, целюлози ацетат фталат, гідроксипропілметилцелюлози фталат, гідроксиметилцелюлози ацетат сукцинат, Еудрагіт (співполімер метакрилової кислоти/акрилової кислоти, виробництва Rohm, DE), пігмент (наприклад, заліза оксид червоний, діоксид титану і т.ін.) та їм подібні. Лікарська форма для перорального введення може бути у будь - якій формі, лікарської форми негайного вивільнення і лікарської форми тривалого вивільнення.

Крім того, сполука представленого винаходу або супровідний лікарський засіб можуть бути одержані у вигляді масляного або водного, твердого, напівтвердого або рідкого супозиторію за методиками відомими в цій галузі, шляхом змішування їх з масляним субстратом, водним субстратом або водногелевим субстратом. Як зазначений вище масляний субстрат можна зазначити, наприклад, гліцериди вищих жирних кислот [наприклад, масло какао, Уітепсоли (виробництва Dynamite Nobel Company, Germany) і т.ін.], гліцериди жирних кислот з середнім ланцюгом [наприклад, Мігліюли (виробництва Dynamite Nobel Company, Germany) і т.ін.] або

рослинні олії (наприклад, кунжутова олія, соєва олія, олія з насіння бавовнику і т.ін.) та їм подібні. Крім того, як водний субстрат зазначають, наприклад, поліетиленгіколь і пропіленгіколь та їм подібні, і як водногелевий субстрат зазначають, наприклад, природні каучуки, похідні целюлози, вінілові полімери, полімери акрилової кислоти та їм подібні.

5 Як зазначену вище лікарську форму з тривалим вивільненням зазначають мікрокапсули з тривалим вивільненням та їм подібні. Мікрокапсули з тривалим вивільненням можуть бути одержані за допомогою способу по суті відомого в цій галузі, наприклад, способу, показаного надалі у [2].

10 Переважно, сполуку представленого винаходу переводять у лікарську форму для перорального введення, таку як тверда лікарська форма (наприклад, порошок, гранула, таблетка, капсула) або у лікарську форму для ректального введення, таку як супозиторій і т.ін. Лікарська форма для перорального введення є особливо переважною.

Супровідний лікарський засіб можна одержати у вигляді лікарської форми, описаної вище, в залежності від виду лікарського засобу.

15 [1] Ін'єкційна лікарська форма і її одержання

Перевага надається ін'єкційній лікарській формі, одержаній шляхом розчинення сполуки представленого винаходу або супровідного лікарського засобу у воді. Ця ін'єкційна лікарська форма може містити бензоат і/або саліцилат.

20 Ін'єкційну лікарську форму одержують шляхом розчинення сполуки представленого винаходу або супровідного лікарського засобу і, необов'язково, бензоату і/або саліцилату у воді.

Як згадані вище солі бензойної і саліцилової кислоти зазначають солі лужних металів, такі як натрієва і калієва солі та їм подібні, солі лужноземельних металів, такі як кальцієва і магнієва солі та їм подібні, амонієві солі, меглумінові солі, солі з органічними основами, такі як трометамол та їм подібні.

25 Концентрація сполуки представленого винаходу або супровідного лікарського засобу в ін'єкційній лікарській формі становить приблизно від 0,5 до 50 мас/о %, переважно приблизно від 3 до 20 мас/о %. Концентрація бензоату і/або саліцилату становить від 0,5 до 50 мас/о %, переважно від 3 до 20 мас/о %.

30 Ін'єкційна лікарська форма представленого винаходу може бути містити допоміжні речовини, що зазвичай використовуються в ін'єкції, наприклад, стабілізатор (наприклад, аскорбінову кислоту, піросульфит натрію і т.ін.), поверхнево-активну речовину (наприклад, Полісорбат 80, макроголь і т.ін.), солюбілізатор (наприклад, гліцерин, етанол і т.ін.), буферуючий агент (наприклад, фосфорну кислоту і її сіль лужного металу, лимонну кислоту і її сіль лужного металу і т.ін.), ізотонічний агент (наприклад, хлорид натрію, хлорид калію і т.ін.), диспергувальний агент (наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу, декстрин), рН коригуючий агент (наприклад, хлорводневу кислоту, гідроксид натрію і т.ін.), консервант (наприклад, етил парагідроксибензоат, бензойну кислоту і т.ін.), помічник розчинення (наприклад, концентрований гліцерин, меглумін і т.ін.), солюбілізуєчий агент (наприклад, пропіленгіколь, сахарозу і т.ін.), заспокійливий засіб (наприклад, глюкозу, бензиловий спирт і т.ін.) та їм подібні. Ці допоміжні речовини додаються в кількісному співвідношенні, що зазвичай використовується в ін'єкційних лікарських формах.

Перевага полягає в тому, що рН ін'єкційної лікарської форми можна доводити до 2-12, переважно до 2,5-8,0 шляхом додавання рН коригуючого агента.

45 Ін'єкційну лікарську форму одержують шляхом розчинення сполуки представленого винаходу або супровідного лікарського засобу і, необов'язково, бензоату і/або саліцилату і, якщо необхідно, згаданих вище допоміжних речовин у воді. Ці компоненти можна розчинити в будь-якому порядку і можуть бути відповідно розчинені згідно з стандартним способом одержання ін'єкційних лікарських форм.

50 Водний розчин для ін'єкції може переважно нагріватися, альтернативно, наприклад, піддаватися стерилізаційному фільтруванню, стерилізації при високому тиску і високій температурі і т. п., з одержанням ін'єкційної лікарської форми, як у випадку одержання звичайної ін'єкційної лікарської форми.

Перевага полягає в тому, що водний розчин ін'єкційної лікарської форми можна піддавати стерилізації при високому тиску і високій температурі, наприклад, при 100-121°C протягом 5-30 хвилин.

Крім того, лікарська форма може бути у формі розчину з антибактеріальною активністю для можливості використання її як багатодозової форми і для розподіленого введення.

[2] Лікарська форма тривалого вивільнення або лікарська форма негайного вивільнення і їх одержання

Переважна лікарська форма тривалого вивільнення складається з ядра, яке містить сполуку представленого винаходу або супровідний лікарський засіб, на яке, необов'язково, нанесений шар агента покриття, такого як водонерозчинна речовина або здатний до набухання полімер. Наприклад, перевага надається лікарській формі тривалого вивільнення для перорального введення у вигляді дозованої форми для вживання один раз на день.

Як водонерозчинну речовину, яка використовується у агенті для нанесення покриття, зазначають, наприклад, етери целюлози, такі як етилцелюлоза, бутилцелюлоза і т.ін., естери целюлози, такі як целюлози ацетат, целюлози пропіонат і т.ін., полівінілові естери, такі як полівінілацетат, полівінілбутират і т.ін., співполімери акрилової кислоти/метакрилової кислоти, метилметакрилатні співполімери, етоксietилметакрилатні/цинамоетилметакрилатні/аміноалкілметакрилатні співполімери, поліакрилову кислоту, поліметакрилову кислоту, співполімери алкіламідів метакрилової кислоти, полі(метилметакрилат), поліметакрилат, поліметакриламід, аміноалкілметакрилатні співполімери, полі(метакриловий ангідрид), гліцидилметакрилатний співполімер, зокрема, полімери на основі акрилової кислоти, такі як Еудрагіт (виробництва Rohm Pharma), такий як Еудрагіт RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (етилакрилат/метилметакрилат/триметилхлоридметакрилат/етиламонію співполімер), Еудрагіт NE-30D (метилметакрилат/етилакрилат співполімер) і т.ін., гідровані олії, такі як гідрована касторова олія (наприклад, Lubri wax (виробництва Freund Corporation) та їм подібні), воски, такі як карнаубський віск, естер жирної кислоти та гліцерину, парафін і т.ін., естери полігліцерину та жирної кислоти, та їм подібні.

Як здатному до набухання полімеру, перевага надається полімерам, що мають кислотну групу, здатну до дисоціації, і проявляють рН-залежне набухання, і перевага надається полімерам, що мають кислотну групу, здатну до дисоціації, які проявляють незначне набухання в кислому середовищі, такому як шлунок і інтенсивно набухають у нейтральному середовищі, такому як тонкий і товстий кишечник.

Прикладами такого полімеру, що має кислотну групу, здатну до дисоціації і проявляє рН-залежне набухання, зазначають полімер поперечнозшитої поліакрилової кислоти, такий як Карбомер 934P, 940, 941, 974P, 980, 1342 і т.ін., полікарбофіл і полікарбофіл кальцію (всі виробництва BF Goodrich), Hiviswako 103, 104, 105, 304 (всі виробництва Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) та їм подібні.

Агент для нанесення шару покриття, що використовується в лікарській формі тривалого вивільнення, також може містити гідрофільну речовину.

Як гідрофільна речовина можуть бути зазначені, наприклад, полісахариди, які можуть містити сульфатну групу, такі як пулулан, декстрин, альгінат лужного металу і т.ін., полісахариди, що мають гідроксиполімерну або карбоксиполімерну групу, такі як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза і т.ін., метилцелюлоза, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, поліетиленгліколь і т.ін.

Вміст водонерозчинної речовини, що входить до складу агента для нанесення шару покриття лікарської форми тривалого вивільнення становить від приблизно 30 до приблизно 90 % (мас/мас), переважно від приблизно 35 до приблизно 80 % (мас/мас), більш переважно від приблизно 40 до приблизно 75 % (мас/мас), вміст здатного до набухання полімеру, становить від приблизно 3 до приблизно 30 % (мас/мас), переважно від приблизно 3 до приблизно 15 % (мас/мас). Агент для нанесення шару покриття також може містити гідрофільну речовину, і в цьому випадку, вміст гідрофільної речовини, що входить до складу агента для нанесення шару покриття, становить від приблизно 50 % (мас/мас) або менше, переважно від приблизно 5 до приблизно 40 % (мас/мас), більш переважно від приблизно 5 до приблизно 35 % (мас/мас). Як використовується в цьому документі, % (мас/мас) означає % за масою, виходячи із складу агента для нанесення шару покриття, який одержують шляхом видалення розчинника (наприклад, води, нижчих спиртів, таких як метанол, етанол і т.ін.).

Нижче наводиться приклад виготовлення лікарської форми тривалого вивільнення шляхом одержання ядра, що містить лікарські засоби, з наступним нанесенням на одержане ядро розчину шару покриття, одержаного шляхом розчинення при нагріванні водонерозчинної речовини або здатного до набухання полімеру та їм подібних, або шляхом розчинення, або диспергування такої речовини у розчиннику.

I. Одержання ядра, що містить лікарський засіб

Форма ядра, що містить лікарський засіб, покритого агентом для нанесення шару покриття (надалі в цьому документі іноді просто згадується як ядро) спеціально не обмежується, і переважно формується з частинок, таких як гранули або дрібні частинки.

Коли ядро складається з гранул або дрібних частинок, воно має середній розмір частинки переважно від приблизно 150 до приблизно 2000 мкм, більш переважно від приблизно 500 до приблизно 1400 мкм.

Ядро може бути одержане за допомогою звичайного способу. Наприклад, лікарський засіб змішують з придатним ексціпієнтом, зв'язувальною речовиною, дезінтегрувальним агентом, змащувальним агентом, стабілізатором і т.ін., і потім піддають вологому екструзійному гранулюванню, гранулюванню у псевдозрідженому стані або їм подібним, одержуючи ядро.

Вміст лікарських засобів в ядрі складає від приблизно 0,5 до приблизно 95 % (м/м), переважно від приблизно 5,0 до приблизно 80 % (мас/мас), більш переважно від приблизно 30 до приблизно 70 % (мас/мас).

Як ексціпієнт, що міститься в ядрі, використовують сахариди, такі як сахароза, лактоза, маніт, глюкоза і т.ін., крохмаль, кристалічну целюлозу, фосфат кальцію, кукурудзяний крохмаль і т.ін. Серед них, перевага надається кристалічній целюлозі і кукурудзяному крохмалю.

Як зв'язувальна речовина використовуються, наприклад, полівініловий спирт, гідроксипропілцелюлоза, поліетилєнглїколь, полівінілпіролідон, Плуронік F68, аравійська камедь, желатин, крохмаль і т.ін. Як дезінтегрувальний агент використовуються, наприклад, кальцій карбоксиметилцелюлоза (ECG505), натрій кроскармелоза (Ac-Di-Sol), поперечнозшитий полівінілпіролідон (Кросповідон), низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC) і т.ін. Серед них, перевага надається гідроксипропілцелюлозі, полівінілпіролідону і низько-заміщеній гідроксипропілцелюлозі. Як змащувальний агент і антикоагулянт використовуються, наприклад, тальк, стеарат магнію і його неорганічні солі, і як змащувальний агент використовуються, наприклад, поліетилєнглїколь і т.ін. Як стабілізатор використовуються, наприклад, кислоти, такі як винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота і т.ін...

На додаток до методики описаної вище, ядро можна також одержати, використовуючи інші способи, наприклад, спосіб валкового гранулювання, спосіб з використанням установки для нанесення покриття, спосіб нанесення покриття в псевдозрідженому шарі і спосіб гранулювання з розплаву, в яких лікарський засіб або суміш лікарського засобу з ексціпієнтом, змащувальним агентом та їм подібними, частинами додають до частинок інертного носія як серцевини ядра при напыленні зв'язувальної речовини, розчиненої у придатному розчиннику, такому як вода, нижчий спирт (наприклад, метанол, етанол та їм подібні) або їм подібні. Як частинка інертного носія, наприклад, можуть використовуватись частинки вироблені з сахарози, лактози, крохмалю, кристалічної целюлози і восків, і переважно, середній розмір частинки становить від приблизно 100 мкм до приблизно 1500 мкм.

Для відокремлення лікарського засобу, що входить до складу ядра, від агента для нанесення шару покриття, поверхню ядра можна покрити захисним матеріалом. Як захисний матеріал використовують описані вище гідрофільні речовини і водонерозчинні речовини. Як захисний матеріал переважно використовують поліетилєнглїколь і полісахариди, що мають гідроксиалкільну або карбоксиалкільну групу, більш переважно, гідроксипропілметилцелюлозу і гідроксипропілцелюлозу. Захисний матеріал може містити стабілізатор кислоти, такої як винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота та їм подібні, і змащувальні агенти, такі як тальк та їм подібні. Коли використовується захисний матеріал, його кількість у покритті становить від приблизно 1 до приблизно 15 % (мас/мас), переважно від приблизно 1 до приблизно 10 % (мас/мас), більш переважно від приблизно 2 до приблизно 8 % (мас/мас), виходячи з маси ядра.

Захисний матеріал може бути нанесений за допомогою звичайної методики нанесення покриття, і особливо, захисний матеріал може бути нанесений на ядро напыленням, наприклад, за допомогою методики псевдозрідженого шару, методики з використанням установки для нанесення покриття і т.ін.

II. Нанесення покриття на ядро з використанням агента для нанесення шару покриття

На ядро, одержане в вищенаведеній стадії I наносять покриття, використовуючи розчин агента для нанесення шару покриття, одержаний шляхом розчинення при нагріванні описаних вище водонерозчинної речовини і рН-залежного здатного до набухання полімеру, і гідрофільної речовини або шляхом їх розчинення, або диспергування у розчиннику з одержанням лікарської форми тривалого вивільнення.

Як спосіб нанесення покриття на ядро з використанням розчину агента для нанесення шару покриття зазначають, наприклад, напылення і йому подібні.

Співвідношення водонерозчинної речовини, здатного до набухання полімеру або гідрофільної речовини в розчині покривного агента прийнятно вибирають в межах кількостей відповідних компонентів, що містить покривний шар.

Кількість агента для нанесення покривного шару становить від приблизно 1 до приблизно 90 % (мас/мас), переважно від приблизно 5 до приблизно 50 % (мас/мас), більш переважно від приблизно 5 до приблизно 35 % (мас/мас), виходячи з маси ядра (за виключенням кількості шару захисного матеріалу).

Як розчинник для розчину агента для нанесення шару покриття може бути використана вода або органічний розчинник окремо або як їх суміш. Коли використовується суміш, співвідношення води і органічного розчинника (вода/органічний розчинник: масове співвідношення) може змінюватись в інтервалі від 1 до 100 % і переважно від 1 до приблизно 30 %. Органічний розчинник спеціально не обмежується, доки він забезпечує розчинення водонерозчинної речовини і, наприклад, можуть використовуватися нижчі спирти, такі як метиловий спирт, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, н-бутиловий спирт та їм подібні, нижчий алканон, такий як ацетон, ацетонітрил, хлороформ, метиленхлорид та їм подібні. Серед них, перевага надається нижчим спиртам, і особлива перевага надається етиловому спирту, і ізопропіловому спирту. Вода і суміш води з органічним розчинником переважно використовуються як розчинник для розчину агента для нанесення шару покриття. В цьому випадку, при необхідності, до розчину агента для нанесення шару покриття також може додаватися кислота, така як винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота та їм подібні, з ціллю стабілізування розчину для нанесення шару покриття.

Процес нанесення покриття напиленням може бути здійснений за допомогою звичайної методики нанесення покриття, і спеціально він може бути здійснений нанесенням розчину агента для нанесення шару покриття на ядро з використанням методики нанесення покриття у псевдозрізженому шарі, методики нанесення покриття з використанням установки для його нанесення або їм подібних. В цьому випадку, при необхідності, можуть бути також додані змащувальний агент, такий як тальк, оксид титану, стеарат магнію, стеарат кальцію, світлий безводний діоксид кремнію та їм подібні, і пластифікатор, такий як гліцериновий естер жирної кислоти, гідрована касторова олія, триетилцитрат, цетиловий спирт, стеариловий спирт та їм подібні.

Після нанесення покриття з використанням агента для нанесення шару покриття, при необхідності, може бути доданий антистатик, такий як тальк і йому подібні.

Лікарська форма негайного вивільнення може бути рідкою (розчин, суспензія, емульсія і т.ін.) або твердою (частинка, пігулка, таблетка і т.ін.). Як лікарська форма негайного вивільнення можуть використовуватися засоби для перорального введення і засоби для парентерального введення, такі як ін'єкція та їм подібні, і перевага надається засобам для перорального введення.

Лікарська форма негайного вивільнення на додаток до активного інгредієнта лікарського засобу, зазвичай, може містити носії, допоміжні речовини і ексципієнти (надалі в цьому документі іноді згадується як ексципієнт), які зазвичай використовуються в фармацевтичній галузі. Використовуваний ексципієнт спеціально не обмежується, доки він є ексципієнтом, що зазвичай використовується в фармацевтичній галузі. Наприклад, як ексципієнт для твердої лікарської форми для перорального введення зазначають лактозу, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, кристалічну целюлозу (Avicel PH101, виробництва Asahi Kasei Corporation та їм подібні), порошкоподібний цукор, гранулований цукор, маніт, світлий безводний силікагель, карбонат магнію, карбонат кальцію, L-цистеїн та їм подібні, і перевага надається кукурудзяному крохмалю і маніту. Будь-який з цих ексципієнтів може використовуватися окремо або в комбінації двох або більше. Кількість ексципієнта становить, наприклад, від приблизно 4,5 до приблизно 99,4 мас/мас %, переважно від приблизно 20 до приблизно 98,5 мас/мас %, більш переважно від приблизно 30 до приблизно 97 мас/мас %, виходячи із загальної маси лікарської форми негайного вивільнення.

Вміст лікарського засобу в лікарській формі негайного вивільнення може прийнятно вибиратись в інтервалі від приблизно 0,5 % до приблизно 95 мас/мас %, переважно від приблизно 1 % до приблизно 60 мас/мас % від загальної маси лікарської форми негайного вивільнення.

Якщо лікарська форма негайного вивільнення є твердою лікарською формою для перорального введення, вона, на додаток до компонентів описаних вище, містить дезінтегрувальний агент. Як згаданий дезінтегрувальний агент використовуються, наприклад, кальцію карбоксиметилцелюлоза (ECG 505, виробництва Gotoku Yakuhin), натрій кроскармелоза (наприклад, Actisol, виробництва Asahi Kasei Corporation), кросповідон (наприклад, Kollidon CL, виробництва BASF), низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), карбоксиметилкрохмаль (Matsutani Kagaku K.K.), натрій карбоксиметилкрохмаль (Exoritab, виробництва Kimura Sangyo), частково прежелатинізований

крохмаль (PCS, виробництва Asahi Kasei Corporation) та їм подібні і, наприклад, можуть використовуватись дезінтегрувальні агенти, що дезінтегрують гранулу шляхом абсорбування води при контакті з водою, набухання або утворюючи канал між активним компонентом і ексціпієнтом, що входять до складу ядра. Будь-який з цих дезінтегрувальних агентів може бути використаний окремо або в комбінації двох або більше. Кількість використовуваного дезінтегрувального агента може бути прийнятно вибрана в залежності від типу і загальної кількості використовуваного лікарського засобу, профілю вивільнення та їм подібних і, наприклад, кількість становить від приблизно 0,05 до приблизно 30 мас/мас %, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 15 мас/мас %, виходячи із загальної маси лікарської форми негайного вивільнення.

Якщо лікарська форма негайного вивільнення є твердою лікарською формою для перорального введення, вона може, крім того, на додаток до компонентів описаних вище, містити допоміжні речовини, що зазвичай використовуються в твердій лікарській формі. Як таку допоміжну речовину використовують зв'язувальний агент (наприклад, цукрозу, желатин, порошкоподібну аравійську камедь, метилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, полівінілпіролідон, пулулан, декстрин та їм подібні), змащувальний агент (поліетиленгліколь, стеарат магнію, тальк, світлий безводний силікагель (наприклад, Аеросил (Nippon Aerosil)), поверхнево-активну речовину (наприклад, аніонні поверхнево-активні речовини, такі як натрій алкілсульфат і йому подібні, неіонні поверхнево-активні речовини, такі як жирний естер поліоксиетилену і жирний естер поліоксиетиленсорбіту, похідні поліоксиетиленкасторової олії та їм подібні), барвники (наприклад, смолоподібний барвник, карамель, заліза оксид червоний, оксид титану, рібофлавіни), при необхідності, смакові коригенти (наприклад, підсолоджувачі, ароматизатори та їм подібні), адсорбент, консервант, змочувальний агент, антистатик та їм подібні. Крім того, як стабілізатор може бути також додана органічна кислота, така як винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота або їм подібні.

Як вищезгадувану зв'язувальну речовину переважно використовують гідроксипропілцелюлозу, поліетиленгліколь і полівінілпіролідон та їм подібні.

Лікарська форма негайного вивільнення може бути отримана на основі стандартної технології отримання лікарських засобів шляхом змішування вищезазначених компонентів, при необхідності, додаткового розтирання суміші, та її формування. Вищезгадане змішування здійснюють загально використовуваними способами, наприклад, змішуванням, розтиранням і т.п. Зокрема, якщо отримують лікарську форму негайного вивільнення, наприклад, у вигляді частинок, вона може бути отримана таким же способом, як і вищезгаданий спосіб одержання ядра для лікарської форми тривалого вивільнення, шляхом змішування компонентів з використанням вертикального глянулятора, універсального пластикатора для розтирання суміші (виробництва Hata Tekkoshu), гранулятора із псевдозрідженим шаром FD-5S (виробництва Powrex Corporation) і т.п., з наступним гранулюванням суміші шляхом вологого екструзійного гранулювання або гранулювання у псевдозрідженому шарі і т.п...

Одержані таким чином лікарська форма негайного вивільнення і лікарська форма тривалого вивільнення можуть бути змішані, як вони є, або разом з прийнятними фармацевтичними ексціпієнтами та їм подібними за допомогою звичайного способу, потім, можуть бути введені одночасно або введені в комбінації з деяким інтервалом часу, або вони можуть бути виготовлені у вигляді єдиної лікарської форми для перорального введення (наприклад, гранула, дрібна частинка, таблетка, капсула та їм подібні), як вони є, або виготовлені у вигляді єдиної лікарської форми для перорального введення, відповідно разом з фармацевтичними ексціпієнтами. Припустимо також, що обидві лікарські форми можуть бути виготовлені у формі гранул або дрібних частинок і поміщені в окрему капсулу для використання як лікарської форми для перорального введення.

[3] Сублінгвальна, букальна або лікарська форма, що швидко дезінтегрує у ротовій порожнині, і її одержання

Сублінгвальні, букальні або засоби, що швидко дезінтегрують у ротовій порожнині, можуть бути у вигляді твердої лікарської форми, такої як таблетка і т.п., або можуть бути у формі орального мукозального пластиру (плівки).

Як сублінгвальному, букальному або засобу що швидко дезінтегрує у ротовій порожнині, перевага надається лікарській формі, що містить сполуку представленого винаходу або супровідний лікарський засіб і ексціпієнт. Лікарська форма також може містити допоміжні речовини, такі як змащувальний агент, ізотонічний агент, гідрофільний носій, здатний до диспергування у воді полімер, стабілізатор та їм подібні. Крім того, з ціллю покращення

абсорбції і підвищення біодоступності, лікарська форма може також містити β -циклодекстрин або похідні β -циклодекстрину (наприклад, гідроксипропіл- β -циклодекстрин та їм подібні).

Як згаданий вище ексципієнт зазначають, лактозу, сахарозу, D-маніт, крохмаль, кристалічну целюлозу, світлий безводний силікагель та їм подібні. Як змащувальний агент зазначають стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, колоїдний силікагель та їм подібні, і зокрема, перевага надається стеарату магнію і колоїдному силікагелю. Як ізотонічний агент зазначають хлорид натрію, глюкозу, фруктозу, маніт, сорбіт, лактозу, сахарозу, гліцерин, сечовину та їм подібні, і зокрема, перевага надається маніту. Як гідрофільний носій зазначають наприклад, здатні до набухання гідрофільні носії, такі як кристалічна целюлоза, етилцелюлоза, поперечно зшитий полівінілпіролідон, світлий безводний силікагель, кремнієва кислота, дикальцій фосфат, карбонат кальцію та їм подібні, і зокрема, перевага надається кристалічній целюлозі (наприклад, мікрокристалічній целюлозі та їм подібним). Як здатний до диспергування у воді полімер зазначають смоли (наприклад, трагакантову камедь, аравійську камедь, гуарову смолу), алгірати (наприклад, алгірат натрію), похідні целюлози (наприклад, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу), желатин, водорозчинний крохмаль, поліакрилові кислоти (наприклад, Карбомер), поліметакрилову кислоту, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, полікарбофіл, аскорбінову кислоту, пальмітати та їм подібні, і зокрема, перевага надається гідроксипропілметилцелюлозі, поліакриловій кислоті, алгірату, желатину, карбоксиметилцелюлозі, полівінілпіролідону і поліетиленгліколю. Гідроксипропілметилцелюлоза є особливо переважною. Як стабілізатор, зазначають цистеїн, тіосорбіт, винну кислоту, лимонну кислоту, карбонат натрію, аскорбінову кислоту, гліцин, сульфат натрію та їм подібні, і зокрема перевага надається лимонній кислоті і аскорбіновій кислоті.

Сублінгвальний, букальний або засіб, що швидко дезінтегрує у ротовій порожнині, може бути одержаний шляхом змішування сполуки представленого винаходу або супровідного лікарського засобу і ексципієнта за допомогою способу, відомого по суті. Крім того, при необхідності, можуть бути примішані визначені вище допоміжні речовини, такі як змащувальний агент, ізотонічний агент, гідрофільний носій, здатний до диспергування у воді полімер, стабілізатор, барвник, підсолоджувач, консервант та їм подібні. Сублінгвальний, букальний або засіб, що швидко дезінтегрує у ротовій порожнині, одержують шляхом змішування описаних вище компонентів одночасно або з деяким інтервалом часу, потім суміш пресують у таблетки. Для забезпечення придатної твердості, є припустимим, при необхідності, зволоження компонентів перед і після таблетування з використанням розчинника, такого як вода, спирт та їм подібних, з наступним висушуванням, одержуючи продукт.

При одержанні орального мукозального пластиру (плівки), сполуку представленого винаходу або супровідний лікарський засіб і описаний вище, здатний до диспергування у воді полімер (переважно, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу), ексципієнт та їм подібні розчиняють в розчиннику, такому як вода і їй подібних і потім з одержаного розчину відливають плівку. Крім того, можуть також бути додані допоміжні речовини, такі як пластифікатор, стабілізатор, антиоксидант, консервант, барвник, буферуючий агент, підсолоджувач та їм подібні. Для надання плівці необхідної еластичності може бути доданий гліколь, такий як поліетиленгліколь, пропіленгліколь та їм подібні, або для підвищення адгезії плівки до поверхні слизової оболонки ротової порожнини може бути також доданий біоадгезивний полімер (наприклад, полікарбофіл, карбопол). При відливанні розчин виливають на неадгезивну поверхню, розпилюють рівномірною товщиною (переважно, приблизно від 10 до 1000 мікрон), використовуючи напилувальний пристрій, такий як ракельний ніж і т.п., потім розчин висушують з утворенням плівки. Перевага полягає в тому, що, одержану таким чином плівку сушать при кімнатній температурі або при нагріванні, і потім нарізують на шматочки бажаної площини.

Як переважну лікарську форму, що швидко дезінтегрує у ротовій порожнині, зазначають наприклад, тверді засоби, що швидко розпадаються, що складаються з твердої сітчастої основи, яка містить сполуку представленого винаходу або супровідний лікарський засіб і водорозчинний або вододифузуючий носій, що є інертним відносно сполуки представленого винаходу або супровідного лікарського засобу. Сітчаста основа утворюється шляхом сублімування розчинника з твердої композиції, що містить розчин сполуки представленого винаходу або супровідний лікарський засіб в придатному розчиннику.

Перевага полягає в тому, що композиція, яка швидко дезінтегрує у ротовій порожнині, містить матрикс-утворюючий агент і вторинний компонент, на додаток до сполуки представленого винаходу або супровідного лікарського засобу.

Приклади матрикс-утворюючого агента включають желатини, декстрини, тваринні або рослинні протеїни з сої, пшениці, насіння псиліум та їм подібні; каучукові речовини, такі як

аравійська камедь, гуарова смола, агар, ксантан та їм подібні; полісахариди; альгінові кислоти; карбоксиметилцелюлози; карагінани; декстрини; пектини; синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон та їм подібні; речовини, що є похідними комплексу желатин-аравійська камедь та їм подібні. Крім того, матрикс-утворюючий агент включає сахариди, такі як маніт, декстроза, лактоза, галактоза, трегалоза та їм подібні; циклічні сахариди, такі як циклодекстрин і йому подібні; неорганічні солі, такі як фосфат натрію, хлорид натрію, силікат алюмінію та їм подібні; амінокислоти, що мають від 2 до 12 атомів вуглецю, такі як гліцин, L-аланін, L-аспарагінова кислота, L-глутамінова кислота, L-гідроксипролін, L-ізолейцин, L-лейцин, L-фенілаланін та їм подібні.

Один або декілька матрикс-утворюючих агентів можуть бути включені в розчин або суспензію перед отвердженням. Матрикс-утворюючі агенти можуть бути присутні на додаток до поверхнево-активної речовини, або можуть бути присутні і за відсутності поверхнево-активної речовини. Матрикс-утворюючі агенти не тільки забезпечує утворення матриксу, але також допомагає підтримати дифузію сполуки представленого винаходу або супровідного лікарського засобу в розчині або суспензії.

Композиція може містити вторинні компоненти, такі як консервант, антиоксидант, поверхнево-активну речовину, загусник, барвник, рН коригувальний агент, ароматизатор, підсолоджувач, смакувальний агент та їм подібні. Як придатний барвник, зазначають червоний, чорний і жовтий оксиди заліза, FD & C барвники, такі як FD & C Blue 2 і FD & C Red 40 та їм подібні, виробництва Ellis & Everard. Приклади придатних ароматизаторів включають аромат м'яти, малини, лакриці, апельсину, лимону, грейпфруту, карамелі, ванілі, вишні, винограду і їх комбінації. Приклади придатного рН коригуючого агента включають лимонну кислоту, винну кислоту, фосфорну кислоту, хлорводневу кислоту і maleїнову кислоту. Приклади придатного підсолоджувача включають аспартам, ацесульфам К і тауматин та їм подібні. Приклади придатного смакового агента включають бікарбонат натрію, іонобмінну смолу, циклодекстрин, що включає сполуки, адсорбенти і мікроінкапсулюваний апоморфін.

Лікарська форма містить сполуку представленого винаходу або супровідний лікарський засіб в кількості зазвичай від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 30 мас. % і, переважно, є лікарськими формами (такими як зазначені вище засоби для сублінгвального, букального шляху введення та їм подібні), що можуть забезпечувати 90 % або більше розчинення (у воді) сполуки представленого винаходу або супровідного лікарського засобу в діапазоні часу від приблизно 1 до приблизно 60 хвилин, переважно від приблизно 1 хвилини до приблизно 15 хвилин, більш переважно від приблизно 2 хвилин до приблизно 5 хвилин, і лікарськими формами, що швидко дезінтегрують у ротовій порожнині, і які дезінтегрують в межах від приблизно 1 до приблизно 60 секунд, переважно від приблизно 1 до приблизно 30 секунд, більш переважно від приблизно 1 до приблизно 10 секунд, після потрапляння у ротову порожнину.

Вміст зазначеного вище ексціпієнта становить від приблизно 10 до приблизно 99 мас. %, переважно від приблизно 30 до приблизно 90 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Вміст β -циклодекстину або похідної β -циклодекстину становить від приблизно 0 до приблизно 30 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Вміст змачувального агента становить від приблизно 0,01 до приблизно 10 мас. %, переважно від приблизно 1 до приблизно 5 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Вміст ізотонічного агента становить від приблизно 0,1 до приблизно 90 мас. %, переважно від приблизно 10 до приблизно 70 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Вміст гідрофільного носія становить від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, переважно від приблизно 10 до приблизно 30 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Вміст здатного до диспергування у воді полімеру, становить від приблизно 0,1 до приблизно 30 мас. %, переважно від приблизно 10 до приблизно 25 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Вміст стабілізатора становить від приблизно 0,1 до приблизно 10 мас. %, переважно від приблизно 1 до приблизно 5 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Крім того, визначена вище лікарська форма, при необхідності, може містити допоміжні речовини, такі як барвник, підсолоджувач, консервант та їм подібні.

Дозування комбінованого агента представленого винаходу змінюється в залежності від виду сполуки представленого винаходу, віку, маси тіла, стану, форми лікарського засобу, способу введення, періоду часу введення та їм подібного і, наприклад, для ракового пацієнта (дорослого, з масою тіла: приблизно 60 кг), комбінований агент вводиться внутрішньовенно, в дозі від приблизно 0,01 до приблизно 1000 мг/кг/день, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/кг/день, більш переважно від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг/кг/день, зокрема, від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/кг/день, особливо від приблизно 1,5 до

приблизно 30 мг/кг/день, в перерахунку на сполуку представленого винаходу або супровідний лікарський засіб, відповідно, один раз або декілька разів на день. Звичайно, оскільки, як визначено вище, доза може змінюватись в залежності від різноманітних умов, іноді можуть бути достатніми кількості менші, ніж визначене вище дозування, крім того, іноді можуть призначатись

5 кількості вищі, ніж вказаних в інтервалах.

Кількість супровідного лікарського засобу може встановлюватись будь-якої величини, за умови, що не виникають побічні ефекти. Добова доза у перерахунку на супровідний лікарський засіб змінюється в залежності від складності захворювання, віку, статі, маси тіла, відмінностей чутливості у суб'єкта, якому призначають лікування, періоду лікування, інтервалу і

10 характеристик, рецептури, виду фармацевтичного препарату, активності компонентів і т.п., і спеціально не обмежується, і кількість лікарського препарату у випадку перорального введення, наприклад, зазвичай становить від приблизно 0,001 до 2000 мг, переважно від приблизно 0,01 до 500 мг, більш переважно від приблизно 0,1 до 100 мг на 1 кг маси тіла ссавця, яка зазвичай вводитьись від 1 до 4 разів на день.

15 При введенні комбінованого агента представленого винаходу, сполука представленого винаходу може вводиться після введення супровідного лікарського засобу або супровідний лікарський засіб може вводиться після введення сполуки представленого винаходу, хоча вони можуть вводиться і одночасно. Коли вони вводяться з деякими інтервалами, інтервали змінюються в залежності від ефективності інгредієнта, що вводиться, форми лікарського засобу і шляху введення і, наприклад, коли спочатку вводиться супровідний лікарський засіб, сполука

20 представленого винаходу може вводиться в інтервалі часу від 1 хвилини до 3 днів, переважно від 10 хвилин до 1 дня, більш переважно від 15 хвилин до 1 години після введення супровідного лікарського засобу. Коли спочатку вводиться сполука представленого винаходу, супровідний лікарський засіб може вводиться через від 1 хвилини до 1 дня, переважно від 10 хвилин до 6 годин, більш переважно від 15 хвилин до 1 години після введення сполуки представленого винаходу.

В переважному способі введення, наприклад, супровідний лікарський засіб, який сформований у лікарську форму для перорального введення, вводиться перорально в добовій дозі приблизно 0,001-200 мг/кг, і приблизно через 15 хв. вводиться сполука представленого

30 винаходу, яка сформована у лікарську форму для перорального введення, в добовій дозі приблизно від 0,005 до 100 мг/кг.

Крім того, сполука даного винаходу або комбінований засіб даного винаходу можуть використовуватись одночасно з безмедикаментозною терапією. Точніше, сполука даного винаходу або комбінований засіб даного винаходу можуть поєднуватись з безмедикаментозною

35 терапією, такою як (1) хірургія, (2) гіпертензивна хіміотерапія з використанням ангіотензину II і т.п., (3) генна терапія, (4) термотерапія, (5) кріотерапія, (6) лазерне припалювання, (7) радіотерапія і т.ін.

Наприклад, використовуючи сполуку даного винаходу або комбінований засіб даного винаходу перед або після хірургічного втручання і т.п., або перед або після комбінованого лікування двома або трьома їх видами, можуть бути досягнуті такі ефекти, як запобігання появи резистентності, пролонгування безрецидивної виживаності, пригнічення метастазування раку або повторних проявів, продовження життя та їм подібні.

Крім того, можливо поєднувати лікування сполукою даного винаходу або комбінованим засобом даного винаходу з допоміжною терапією [(i) введення антибіотиків (наприклад, β -лактамного типу, таких як панспорин і подібні, макролідного типу, такі як кларитроміцин та їм подібні.) для лікування ускладнень внаслідок різних інфекційних захворювань, (ii) введення висококалорійних вливач, амінокислотних препаратів або загальних вітамінних препаратів для компенсування недостатності харчування, (iii) введення морфіну для послаблення болю, (iv) введення фармацевтичного засобу для пом'якшення побічних ефектів, таких як нудота, блювота, анорексія, діарея, лейкопенія, тромбоцитопенія, зменшення концентрації гемоглобіну, втрата волосся, гепатопатія, нефропатія, ДВЗ-синдром, лихоманка та їм подібні і (v) введення фармацевтичного агента для пригнічення множинної стійкості до лікарських препаратів проти раку і т.п.].

Переважно сполуку даного винаходу або комбінований засіб даного винаходу вводять орально (включаючи препарати тривалого вивільнення), внутрішньовенно (включаючи болюси, інфузії та клатрати), підшкірно та внутрішньом'язово (включаючи болюси, інфузії та препарати тривалого вивільнення), трансдермально, внутрішньопухлинно або проксимально перед або після здійснення вищеописаного лікування.

Як період для введення сполуки даного винаходу або комбінованого засобу даного винаходу перед хірургічним втручанням і т.п. може бути, наприклад, зазначений період, в якому

60

здійснюють 1-разове введення протягом від 30 хвилин до 24 годин до хірургічного втручання і т.п., або введення в 1-3 цикли за період від приблизно 3 місяців до 6 місяців перед хірургічним втручанням і т.п. В такий спосіб хірургічне втручання і т.п. може бути здійснене легко, оскільки, наприклад, ракова тканина повинна бути зменшита внаслідок введення сполуки даного винаходу або комбінованого засобу даного винаходу перед хірургічним втручанням і т.п.

Як період для введення сполуки даного винаходу або комбінованого засобу даного винаходу після хірургічного втручання і т.п., може бути, наприклад, зазначений період, протягом якого здійснюють повторне введення за час від приблизно декількох тижнів до 3 місяців після хірургічного втручання і т.п. Таким чином, підвищується ефект хірургічного втручання і т.п. завдяки введенню сполуки даного винаходу або комбінованого засобу даного винаходу після хірургічного втручання і т.п...

Приклади

Даний винахід пояснюється детально з наступним посиланням на Допоміжні Приклади, Приклади, Приклади Рецептур та Експериментальні Приклади, які не повинні розглядатися як обмежувальні.

В Допоміжних Прикладах і Прикладах, чистоту сполук визначали при наступних умовах здійснення ВЕРХ.

вимірювальний прилад: система SHIMADZU Corporation LC-10 Avp

колонка: CAPSEL PAK C18UG120 S-3 мкм, 2,0 × 50 мм

розчинник: Розчин А; 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти у воді,

Розчин В; 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі

градієнтний цикл: 0,00 хвилин (Розчин А/Розчин В=90/10), 4,00 хвилини (Розчин А/Розчин В=5/95), 5,50 хвилин (Розчин А/Розчин В=5/95), 5,51 хвилин (Розчин А/Розчин В=90/10), 8,00 хвилин (Розчин А/Розчин В=90/10)

об'єм ін'єкції: 2 мкл

швидкість протікання: 0,5 мл/хв.

метод визначення: УФ 220 нм

В Допоміжних Прикладах і Прикладах очищення сполук здійснювали за допомогою препаративної ВЕРХ при наступних умовах.

1) вимірювальний прилад: система очищення з високою продуктивністю, Gilson Company Inc.

колонка: YMC CombiPrep ODS-A, S-5 мкм, 50 × 20 мм

метод визначення: УФ 220 нм

розчинник: Розчин А; 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти у воді,

Розчин В; 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі

градієнтний цикл: типовий приклад 0,00 хвилин (Розчин А/Розчин В=98/2), 1,00 хвилина (Розчин А/Розчин В=98/2), 5,20 хвилин (Розчин А/Розчин В=0/100), 6,40 хвилин (Розчин А/Розчин В=0/100), 6,50 хвилин (Розчин А/Розчин В=98/2), 6,60 хвилин (Розчин А/Розчин В=98/2), flow rate: 25 мл/хв. або 0,00 хвилин (Розчин А/Розчин В=90/10), 1,00 хвилина (Розчин А/Розчин В=90/10), 4,00 хвилини (Розчин А/Розчин В=10/95), 8,50 хвилин (Розчин А/Розчин В=10/95), 8,60 хвилин (Розчин А/Розчин В=90/10), 8,70 хвилин (Розчин А/Розчин В=90/10)

швидкість протікання: 20 мл/хв.

2) вимірювальний прилад: система очищення з високою продуктивністю, Gilson Company Inc.

колонка: YMC CombiPrep, ProC18 RS, S-5 мкм, 20 × 50 мм (YMC)

розчинник: Розчин А; 10 мМ розчин карбонату амонію у воді,

Розчин В; ацетонітрил

градієнтний цикл: 0,00 хвилин (Розчин А/Розчин В=95/5), 2,00 хвилини (Розчин А/Розчин В=95/5), 4,02 хвилини (Розчин А/Розчин В=5/95), 6,40 хвилин (Розчин А/Розчин В=5/95), 6,50 хвилин (Розчин А/Розчин В=95/5), 8,00 хвилин (Розчин А/Розчин В=95/5)

3) вимірювальний прилад: система очищення з високою продуктивністю, Gilson Company Inc.

колонка: YMC CombiPrep, ProC18 RS, S-5 мкм, 20 × 50 мм (YMC)

розчинник: Розчин А; 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти у воді,

Розчин В; 0,1 % розчин трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі

градієнтний цикл: 0,00 хвилин (Розчин А/Розчин В=98/2), 1,00 хвилина (Розчин А/Розчин В=98/2), 5,20 хвилин (Розчин А/Розчин В=60/40), 5,40 хвилин (Розчин А/Розчин В=5/95), 6,40 хвилин (Розчин А/Розчин В=5/95), 6,50 хвилин (Розчин А/Розчин В=98/2), 6,60 хвилин (Розчин А/Розчин В=98/2)

об'єм ін'єкції: 500 мкл, швидкість протікання: 20 мл/хв., метод визначення: УФ 220 нм, 254 нм

В Допоміжних Прикладах і Прикладах, мас-спектр (ММ) визначали при наступних умовах.
вимірювальний прилад: Micromass platform II або Waters ZMD
метод іонізації: хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI) або метод іонізації бомбардуванням електронів (електро-спрей іонізація: ESI)

5 В Допоміжних Прикладах і Прикладах ВЕРХ-мас-спектр (РХ-МС) визначали при наступних умовах.

1) вимірювальний прилад: Micromass ZMD, Agilent Technologies HP1100 і 1200 PX/MCD

колонка: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 мкм, 1,5 × 35 мм

розчинник: РОЗЧИН А; 0,05 % розчин трифтороцтової кислоти у воді,

РОЗЧИН В; 0,04 % розчин трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі

градієнтний цикл: 0,00 хвилин (Розчин А/Розчин В=90/10), 2,00 хвилини (Розчин А/Розчин В=5/95), 2,75 хвилин (Розчин А/Розчин В=5/95), 2,76 хвилин (Розчин А/Розчин В=90/10), 3,45 хвилин (Розчин А/Розчин В=90/10)

об'єм ін'єкції: 2 мкл

швидкість протікання: 0,5 мл/хв.

метод визначення: УФ 220 нм

метод іонізації: метод іонізації бомбардуванням електронів (електро-спрей іонізація: ESI)

15 2) вимірювальний прилад: Waters, 4-ch PX/MC система з MUX

колонка: CAPCELL PAK C18 UG-120, S-3 мкм, 1,5 × 35 мм (Shiseido Co., Ltd.)

розчинник: Розчин А; 5 мМ розчин ацетату амонію у воді,

Розчин В; 5 мМ розчин ацетату амонію в ацетонітрилі

градієнтний цикл: градієнт: 0,00 хвилин (Розчин А/Розчин В=100/0), 2,00 хвилини (Розчин А/Розчин В=0/100), 3,00 хвилини (Розчин А/Розчин В=0/100), 3,01 хвилин (Розчин А/Розчин В=100/0), 3,30 хвилин (Розчин А/Розчин В=100/0)

20 об'єм ін'єкції: 2 мкл, швидкість протікання: 0,5 мл/хв., метод визначення: УФ 220 нм

метод іонізації: електро-спрей іонізація (ESI)

режим вимірювання: повне сканування (позитивні + негативні іони)

інтервал значень виміряних мас: m/z=150-750

25 ¹Н-ЯМР спектр знімали з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту, використовуючи BRUKER AVANCE DPX-300 (300 МГц), AV300 (300 МГц), AV400 (400 МГц) і VARIAN Mercury-300 (300 МГц), і всі значення δ виражені в млн.ч.

Як апарат для мікрохвильових реакцій використовували Emrys Optimizer, Biotage Japan Ltd.

Якщо не зазначено інше, числові значення змішаного розчинника показують об'ємні співвідношення змішування кожного розчинника. Якщо не зазначено інше, % означає мас. %.
30 Оскільки кімнатна температура (температура навколишнього середовища) в даному описі означає температуру від приблизно 10 °С до приблизно 35 °С, вона, зокрема, точно не обмежувалась.

Інші аббревіатури, використовувані в даному описі, означають наступне:

с: синглет

35 д: дублет

т: триплет

к: квартет

м: мультиплет

секст: секстет

40 ш: широкий

J: константа розщеплення

Гц: Герц

CDCl₃: дейтерійований хлороформ

DMCO-d₆: диметилсульфоксид-d₆

45 CD₃OD: дейтерійований метанол

¹Н-ЯМР: протонний ядерний магнітний резонанс

РХ/МС: спектр рідинної хроматографії-мас-спектрометрії

DMF: N, N-диметилформамід

DMCO: диметилсульфоксид

50 ТГФ: тетрагідрофуран

WSCD: водорозчинний карбодіїмід – (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмиду)

гідрохлорид

HOBT: 1-гідроксибензотриазол

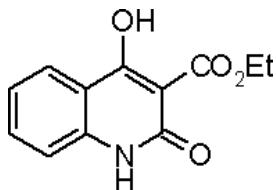
Woc: трет-бутоксикарбоніл

55 K₂CO₃: карбонат калію

М: мольна концентрація

Допоміжний Приклад 1

Одержання етил 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату



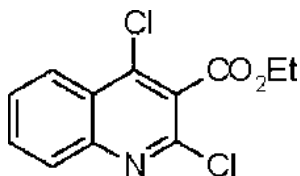
5

До розчину метилантранілату (121 г, 0,8 моль) і діетилмалонату (128 г, 0,8 моль) в етанолі (900 мл) додавали 20 % розчин (274 г) етоксиду натрію в етанолі, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Етанол випаровували, і суміш перемішували при 140 °С протягом 12 годин. Після охолодження одержану тверду речовину промивали діетиловим етером і розчиняли у воді. Нерозчинні матеріали відфільтровували, фільтрат підкислювали 5N хлорводневою кислотою, і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (161 г, 86 %) у вигляді блідо-жовтого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,31 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,34 (2H, к, J=7,1 Гц), 7,19-7,29 (2H, м), 7,63 (1H, тд, J=7,8, 1,2 Гц), 7,94 (1H, д, J=8,1 Гц), 11,51 (1H, ш с), 13,40 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 2

Одержання етил 2,4-дихлорхінолін-3-карбоксилату



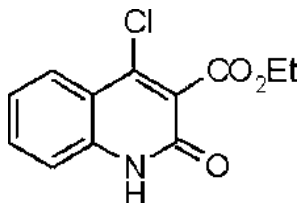
20

Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 1 (75 г, 0,32 моль) і оксихлориду фосфору (200 мл) перемішували при 110 °С протягом 6 годин. Після охолодження реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, залишок розчиняли у незначній кількості етилацетату і суміш виливали на льодяну воду. Одержану суміш екстрагували етилацетатом, і екстракт послідовно промивали 1N водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносілікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/5), одержуючи вказану в заголовку сполуку (68 г, 79 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,47 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,54 (2H, к, J=7,2 Гц), 7,71 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,85 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,06 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,24 (1H, д, J=8,2 Гц).

Допоміжний Приклад 3

Одержання етил 4-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату



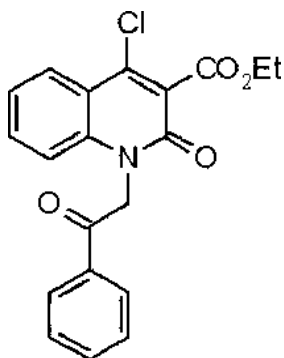
35

Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 2 (68,0 г, 0,25 моль) і ацетату натрію (21,7 г, 0,26 моль) у оцтовій кислоті (200 мл) перемішували при 120 °С протягом 20 годин. Після охолодження реакційну суміш додавали до води, і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (58,8 г, 94 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,46 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,53 (2H, к, J=7,2 Гц), 7,34 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,43 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,63 (1H, т, J=7,8 Гц), 8,00 (1H, д, J=8,1 Гц), 12,41 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 4

Одержання етил 4-хлор-2-оксо-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату

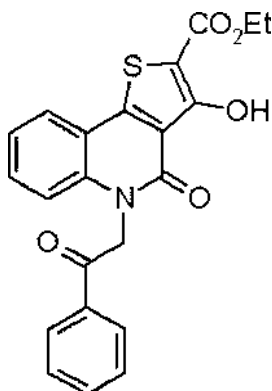


До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 3 (10,0 г, 39,7 ммоль) у ДМФ (160 мл) додавали гідрид натрію (60 % у маслі, 1,7 г, 41,7 ммоль) при охолодженні на льоду. і суміш перемішували протягом 15 хвилин. До одержаної суміші додавали фенацилбромід (8,7 г, 43,7 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш додавали до води (1,5 л) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/2-1/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,5 г, 71 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,47 (2H, к, J=7,2 Гц), 5,80 (2H, с), 7,02 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,34 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,53-7,60 (3H, м), 7,65-7,70 (1H, м), 8,06-8,13 (3H, м).

Допоміжний Приклад 5

Одержання 3-гідрокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

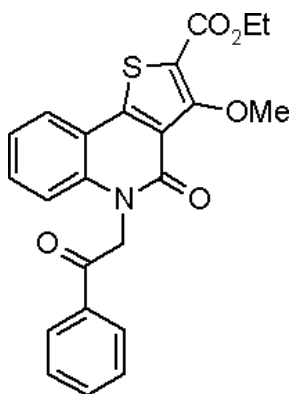


20 % розчин (17,2 г, 50,5 ммоль) етоксиду натрію в етанолі розбавляли етанолом (50 мл), до одержаного розчину додавали етилтіогліколят (6,1 г, 50,5 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. До суміші додавали сполуку Допоміжного Прикладу 4 (9,3 г, 25,3 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли льодяною водою (50 мл), додавали 2N хлорводневу кислоту (30 мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали водою і діетиловим етером, і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,0 г, 96 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,32 (3H, т, J=7,0 Гц), 4,25-4,35 (2H, м), 6,01 (2H, с), 7,40 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,55-7,67 (4H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,00-8,07 (1H, м), 8,07-8,19 (2H, м), 10,40-10,65 (1H, ш).

Допоміжний Приклад 6

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

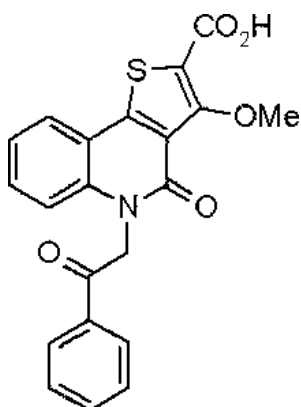


Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 5 (7,0 г, 17,1 ммоль) і DBU (4,3 г, 18,3 ммоль) у ДМФ (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, і додавали йодметан (4,0 г, 28,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і концентрували при пониженому тиску. Залишок розбавляли водою і двічі екстрагували сумішшю розчинників етилацетат-ТГФ. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали сумішшю розчинників етилацетат-діетиловий етер і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,7 г, 79 %) у вигляді блідо-зеленого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,34 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,95 (3H, с), 4,34 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,98 (2H, с), 7,37 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,57-7,67 (3H, м), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,06 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,16-8,19 (2H, м).

Допоміжний Приклад 7

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

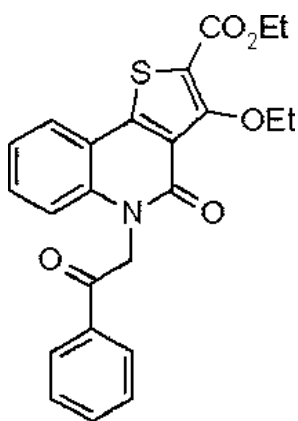


Суміш розчину сполуки Допоміжного Прикладу 6 (5,7 г, 13,5 ммоль) і 2N водного розчину гідроксиду натрію (60 мл) у ТГФ (200 мл)-етанол (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш нейтралізували 2N хлорводневою кислотою (60 мл) і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину послідовно промивали водою і діетиловим етером і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,2 г, 79 %) у вигляді блідо-рожевого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,93 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,48 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,56-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,2 Гц), 8,04 (1H, дд, J=8,1, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м).

Допоміжний Приклад 8

Одержання 3-етокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

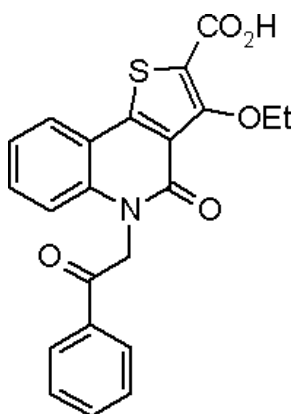


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (461 мг, 87 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки (500 мг, 1,22 ммоль) Допоміжного Прикладу 5, DBU (280 мг, 1,84 ммоль) і йодетану (302 мг, 1,84 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,34 (6H, т, J=7,0 Гц), 4,21 (2H, к, J=7,0 Гц), 4,34 (2H, к, J=7,0 Гц), 5,98 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,57-7,67 (3H, м), 7,76 (1H, т, J=7,2 Гц), 8,06 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м).

Допоміжний Приклад 9

Одержання 3-етокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

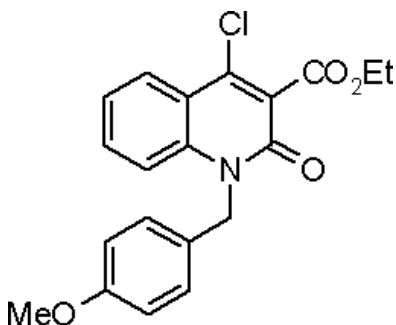


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (392 мг, 95 %) одержували у вигляді блідо-рожевого порошку із сполуки (440 мг, 1,01 ммоль) Допоміжного Прикладу 8.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,33 (3H, т, J=7,0 Гц), 4,20 (2H, к, J=7,0 Гц), 6,00 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,47 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,56-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,04 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м).

Допоміжний Приклад 10

Одержання етил 4-хлор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату

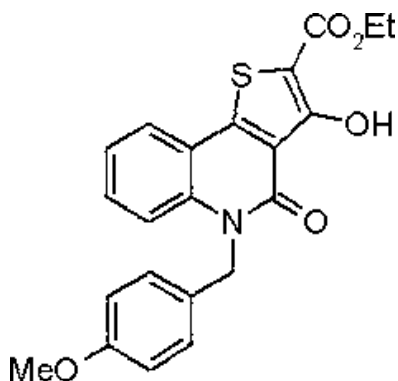


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 4, вказану в заголовку сполуку (10,8 г, 79 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки (10,0 г, 39,8 ммоль) Допоміжного Прикладу 3 і 4-метоксибензилхлориду (7,48 мл, 47,8 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,34 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,70 (3H, с), 4,40 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,48 (2H, с), 6,89 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,19 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,42 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,61 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,69-7,75 (1H, м), 8,04 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц).

Допоміжний Приклад 11

Одержання 3-гідрокси-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

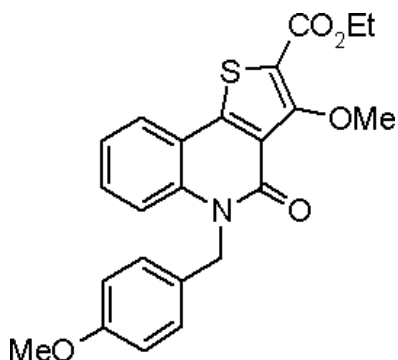


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку (10,4 г, 88 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки (10,6 г, 31,0 ммоль) Допоміжного Прикладу 10.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,32 (3H, т, J=7,0 Гц), 3,70 (3H, с), 4,32 (2H, к, J=7,0 Гц), 5,53 (2H, с), 6,87 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,34-7,39 (1H, м), 7,58-7,66 (2H, м), 8,00-8,03 (1H, м), 10,77 (1H, с).

Допоміжний Приклад 12

Одержання 3-метокси-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

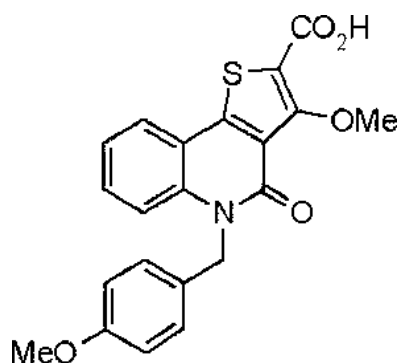


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (5,2 г, 64 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки (7,5 г, 19,8 ммоль) Допоміжного Прикладу 11.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,34 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,70 (3H, с), 4,01 (3H, с), 4,34 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,50 (2H, с), 6,87 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,27-7,32 (1H, м), 7,48-7,60 (2H, м), 8,01 (1H, дд, J=7,7, 1,4 Гц).

Допоміжний Приклад 13

Одержання 3-метокси-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

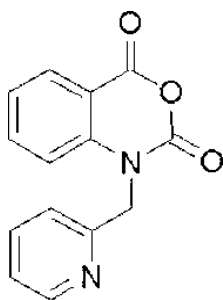


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (4,75 г, 98 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки (5,0 г, 12,3 ммоль) Допоміжного Прикладу 12.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,70 (3H, с), 3,93 (3H, с), 5,51 (2H, с), 6,87 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,27-7,32 (1H, м), 7,48-7,59 (2H, м), 7,99 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 13,40 (1H, с).

Допоміжний Приклад 14

Одержання 1-(піридин-2-ілметил)-2H-3,1-бензооксазин-2,4(1H)-діону

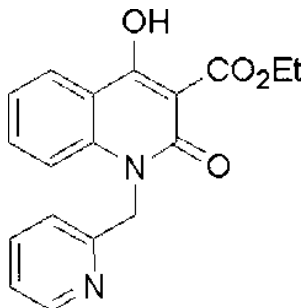


До розчину ізотового ангідриду (25,4 г, 0,156 моль) у ДМФ (300 мл) додавали 2-(хлорметил)піридину гідрохлорид (28,1 г, 0,171 моль) і гідрид натрію (66 % у маслі, 12,5 г, 0,34 моль) при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 42 годин. До реакційної суміші додавали воду (750 мл) і суміш охолоджували на льоду. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і перекристалізовували з ацетон-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (13,4 г, 34 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 5,36 (2H, с), 7,24-7,34 (3H, м), 7,49 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,73 (1H, дд, J=8,6, 7,2, 1,5 Гц), 7,77 (1H, тд, J=7,7, 1,6 Гц), 8,03 (1H, дд, J=7,8, 1,8 Гц), 8,50 (1H, дд, J=4,9, 1,7, 1,0 Гц).

Допоміжний Приклад 15

Одержання етил 4-гідрокси-2-оксо-1-(піридин-2-ілметил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату



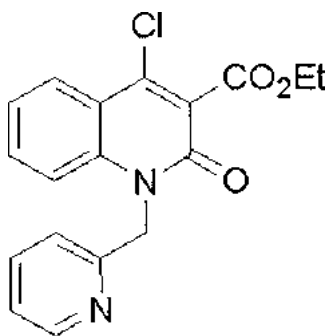
До розчину діетилмалонату (15,6 г, 97,4 ммоль) у ДМФ (90 мл) додавали гідрид натрію (66 % у маслі, 2,60 г, 72 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при тій же температурі протягом 10 хвилин. До одержаної суміші незначними частинами додавали сполуку Допоміжного Прикладу 14 (16,5 г, 64,9 ммоль) і суміш перемішували при 120 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали льодяну воду і суміш промивали діетиловим етером. Водний шар трохи підлугували 5N хлорводневою

кислотою (8 мл) при охолодженні на льоду. Осаджені кристали збирали шляхом фільтрації, промивали водою і перекристалізовували з етилацетат-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,8 г, 60 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,50 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,53 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,61 (2H, ш с), 7,12-7,18 (2H, м), 7,18-7,25 (1H, м), 7,36 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,51-7,59 (2H, м), 8,18 (1H, дд, J=8,3, 1,7 Гц), 8,56 (1H, дд, J=5,3, 2,0 Гц), 14,53 (1H, с).

Допоміжний Приклад 16

Одержання етил 4-хлор-2-оксо-1-(піридин-2-ілметил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату

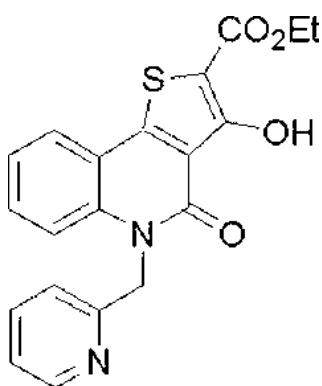


До суміші сполуки Допоміжного Прикладу 15 (16,1 г, 49,6 ммоль) і толуолу (50 мл) додавали оксихлорид фосфору (12 мл, 0,13 моль) і суміш перемішували при 110 °С протягом 1 години. Реакційну суміш залишали охолоджуватися і шляхом декантації видаляли розчинник. До залишку додавали воду і суміш промивали діетиловим етером. Водний шар нейтралізували карбонатом натрію і двічі екстрагували хлороформом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/1-3/1) і кристалізували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,54 г, 15 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,50 (2H, к, J=7,2 Гц), 5,64 (2H, ш с), 7,15-7,26 (2H, м), 7,31 (1H, ддд, J=8,2, 5,9, 2,3 Гц), 7,52-7,63 (3H, м), 8,06 (1H, дт, J=7,8, 0,8 Гц), 8,56 (1H, ддд, J=4,7, 1,9, 0,8 Гц).

Допоміжний Приклад 17

Одержання 3-гідрокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

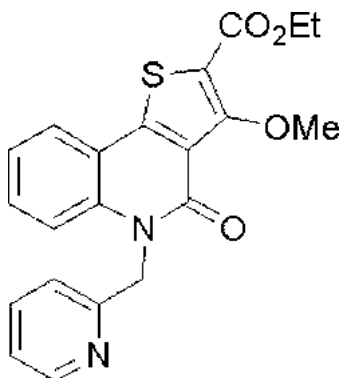


20 % розчин (4,51 г, 13 ммоль) етоксиду натрію в етанолі розбавляли етанолом (15 мл) і до одержаного розчину додавали етилтіогліколят (1,74 мл, 15,9 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До суміші додавали сполуку Допоміжного Прикладу 16 (2,27 г, 6,62 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5,5 годин. Реакційну суміш нейтралізували льодяною водою і 2N хлорводневою кислотою (3,2 мл) при охолодженні на льоду, і двічі екстрагували хлороформом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержану тверду речовину промивали етанолом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,50 г, 99 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,43 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,69 (2H, ш с), 7,16-7,24 (2H, м), 7,25-7,32 (1H, м), 7,49 (1H, ддд, J=8,6, 7,1, 1,5 Гц), 7,57 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,60 (1H, тд, J=7,7, 1,8 Гц), 7,82 (1H, дд, J=8,1, 1,5 Гц), 8,57 (1H, ддд, J=4,9, 1,6, 0,8 Гц), 10,68 (1H, с).

Допоміжний Приклад 18

5 Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату



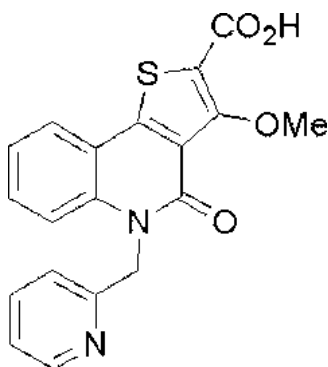
10 До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 17 (2,26 г, 5,94 ммоль) у ДМФ (20 мл) додавали DBU (1,06 мл, 7,09 ммоль) і до одержаного розчину додавали йодметан (0,74 мл, 12 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, додавали воду і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою, 0,5N розчином гідроксиду натрію і водою, сушили шляхом пропускання через основний силікагель

15 (елюювали етилацетатом) і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетат-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,16 г, 50 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,17 (3H, с), 4,41 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,70 (2H, ш с), 7,14-7,26 (3H, м), 7,45 (1H, ддд, J=8,6, 7,0, 1,6 Гц), 7,51 (1H, дд, J=8,6, 0,8 Гц), 7,57 (1H, тд, J=7,7, 1,8 Гц), 7,83 (1H, ддд, J=7,7, 1,5, 0,3 Гц), 8,57 (1H, ддд, J=5,0, 2,0, 0,9 Гц).

20 Допоміжний Приклад 19

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти



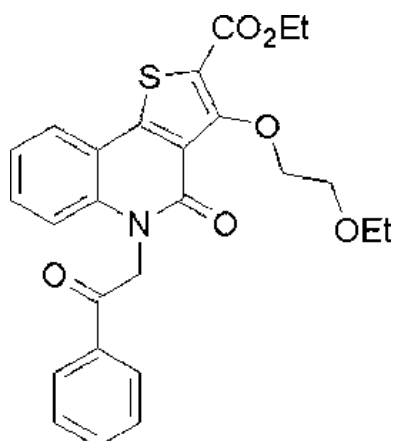
25

До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 18 (1,21 г, 3,07 ммоль) у ТГФ (10 мл) і етанолу (10 мл) додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (1,2 мл, 6,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин, додавали етанол (5 мл) і суміш перемішували протягом наступних 135 хвилин. Реакційну суміш охолоджували на льоду, нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (6,0 мл) і додавали хлороформ і воду. Органічний шар відділяли і водний шар двічі екстрагували хлороформом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізовували з хлороформ-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,11 г, 99 %).

35 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,96 (3H, с), 5,65 (2H, с), 7,23-7,33 (3H, м), 7,43 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,54 (1H, ддд, J=8,6, 7,3, 1,4 Гц), 7,73 (1H, тд, J=7,7, 1,9 Гц), 7,97-8,02 (1H, м), 8,45-8,48 (1H, м), 13,38 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 20

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату



5

До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 5 (1,35 г, 3,31 ммоль) у ДМФ (20 мл) додавали DBU (1,48 мл, 9,90 ммоль) і 2-брометилетиловий етер (1,12 мл, 9,93 ммоль), і суміш перемішували при 60 °С протягом 30 годин. До реакційної суміші додавали хлороформ і воду, органічний шар відділяли і водний шар екстрагували хлороформом. Об'єднаний органічний шар промивали 0,5N розчином гідроксиду натрію і водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/3-2/3) і перекристалізовували з дихлорметан-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,36 г, 86 %).

10

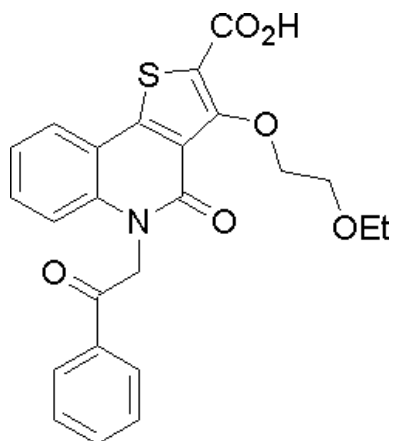
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,17 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,43 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,56 (2H, к, J=7,1 Гц), 3,89 (2H, дд, J=5,5, 4,6 Гц), 4,40 (2H, к, J=7,1 Гц), 4,45 (2H, дд, J=5,5, 4,6 Гц), 5,85 (2H, с), 6,97 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,21-7,28 (1H, м), 7,45 (1H, ддд, J=8,7, 7,2, 1,4 Гц), 7,51-7,58 (2H, м), 7,63-7,69 (1H, м), 7,86 (1H, дд, J=7,8, 1,5 Гц), 8,07-8,12 (2H, м).

15

Допоміжний Приклад 21

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

20



25

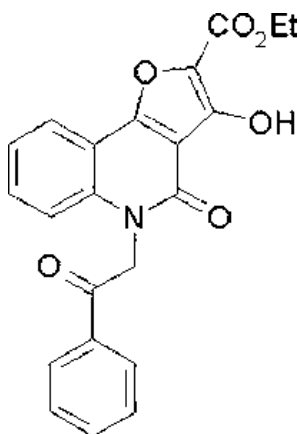
До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 20 (1,20 г, 2,50 ммоль) у ТГФ (16 мл) і етанолу (16 мл) додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл, 5,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш підкислювали 1N хлорводневою кислотою і додавали воду. Осаджені кристали збирали за допомогою фільтрації і промивали водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,09 г, 97 %).

30

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,01 (3H, т, J=6,9 Гц), 3,40 (2H, к, J=6,9 Гц), 3,71 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,30 (2H, т, J=5,0 Гц), 5,97 (2H, с), 7,33 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,54-7,66 (3H, м), 7,76 (1H, т, J=7,2 Гц), 8,02 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,16 (2H, д, J=7,5 Гц), 13,27 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 22

Одержання 3-гідрокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідрофуоро[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

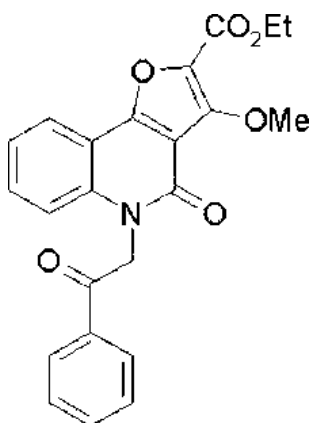


5 За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку (1,10 г, 69 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 4 (1,50 г, 4,06 ммоль), 20 % розчину (2,76 г, 8,11 ммоль) етоксиду натрію в етанолі і етилгліколяті (1,01 г, 9,73 ммоль).

10 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,34 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,35 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,96 (2H, с), 7,39 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,60-7,67 (3H, м), 7,74-7,79 (1H, м), 8,05 (1H, дд, J=7,7, 1,4 Гц), 8,15-8,18 (2H, м), 9,80-11,10 (1H, ш).

Допоміжний Приклад 23

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідрофуоро[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату



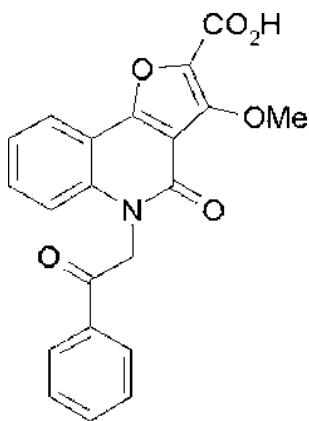
15

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (250 мг, 23 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 22 (1,05 г, 2,68 ммоль), DBU (612 мг, 4,02 ммоль) і йодметану (250 мкл, 4,02 ммоль).

20 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,14 (3H, с), 4,37 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,99 (2H, с), 7,39-7,45 (1H, м), 7,55 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,62-7,68 (3H, м), 7,74-7,80 (1H, м), 8,09 (1H, дд, J=7,8, 1,5 Гц), 8,16-8,18 (2H, м).

Допоміжний Приклад 24

25 Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідрофуоро[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

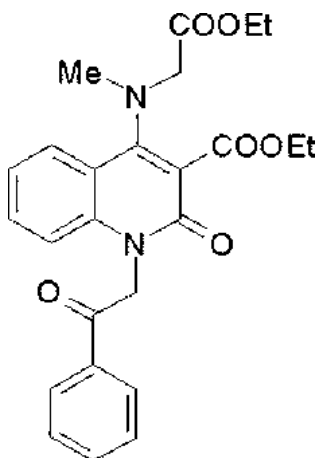


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (160 мг, 72 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 23 (240 мг, 0,592 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (1,0 мл) і етанолу (14 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,12 (3H, с), 5,99 (2H, с), 7,42 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,54 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,62-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,8 Гц), 8,07 (1H, дд, J=7,6, 1,5 Гц), 8,16-8,18 (2H, м), 12,60-14,10 (1H, ш).

Допоміжний Приклад 25

Одержання етил 4-[(2-етокси-2-оксоетил)(метил)аміно]-2-оксо-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату

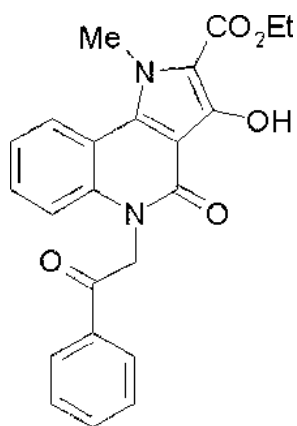


Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 4 (24,1 г, 65,2 ммоль), гідрохлориду етилового естеру саркозину (12,0 г, 78,2 ммоль), триетиламіну (18,1 мл, 130 ммоль) і етанолу (200 мл) перемішували при 85 °С протягом 15 годин, потім додавали гідрохлорид етилового естеру саркозину (3,00 г, 19,6 ммоль) і триетиламін (18,1 мл, 130 ммоль), і суміш перемішували при 85 °С протягом 7 годин. Після охолодження, до реакційної суміші додавали воду і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (24,6 г, 84 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,21-1,31 (6H, м), 2,93 (3H, с), 3,95 (2H, с), 4,15-4,31 (4H, м), 5,87 (2H, с), 7,31 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,40 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,55-7,65 (3H, м), 7,72-7,78 (1H, м), 8,05 (1H, дд, J=7,8, 1,5 Гц), 8,12-8,15 (2H, м).

Допоміжний Приклад 26

Одержання 3-гідрокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксилату

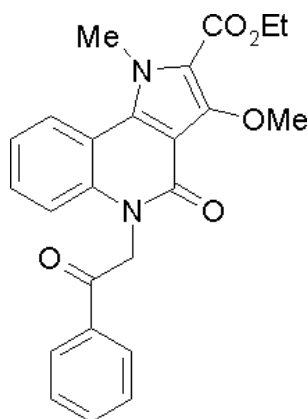


Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 25 (1,25 г, 2,77 ммоль), 20 % розчину (1,23 г, 3,33 ммоль) етоксиду натрію в етанолі і етанолу (25 мл) перемішували при 55 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, додавали 1N хлорводневу кислоту (5 мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали водою, етанолом і етилацетатом, і перекристалізовували з диметилформамід-етанол, одержуючи вказану в заголовку сполуку (760 мг, 68 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,33 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,30-4,38 (5H, м), 5,93 (2H, с), 7,30-7,40 (2H, м), 7,48-7,53 (1H, м), 7,61-7,66 (2H, м), 7,73-7,79 (1H, м), 8,15-8,18 (2H, м), 8,34-8,37 (1H, м), 9,00 (1H, с).

Допоміжний Приклад 27

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксилату

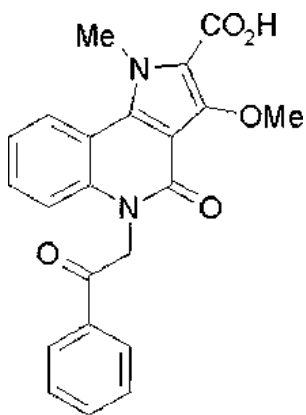


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (420 мг, 55 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 26 (740 мг, 1,83 ммоль), DBU (410 мкл, 2,74 ммоль) і йодметану (171 мкл, 2,74 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,89 (3H, с), 4,29-4,37 (5H, м), 5,96 (2H, с), 7,30-7,40 (2H, м), 7,48-7,53 (1H, м), 7,61-7,66 (2H, м), 7,73-7,78 (1H, м), 8,15-8,18 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,3, 1,4 Гц).

Допоміжний Приклад 28

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбонової кислоти

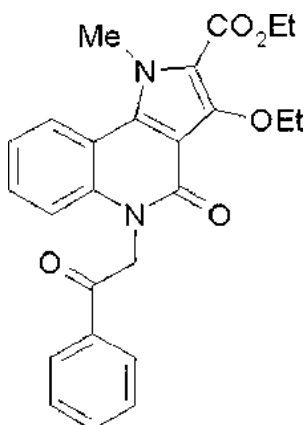


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (345 мг, 91 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 27 (405 мг, 0,968 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (1,5 мл) і етанолу (15 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,88 (3H, с), 4,31 (3H, с), 5,95 (2H, с), 7,29-7,39 (2H, м), 7,46-7,52 (1H, м), 7,61-7,66 (2H, м), 7,73-7,78 (1H, м), 8,16-8,18 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 12,92 (1H, с).

Допоміжний Приклад 29

Одержання 3-етокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

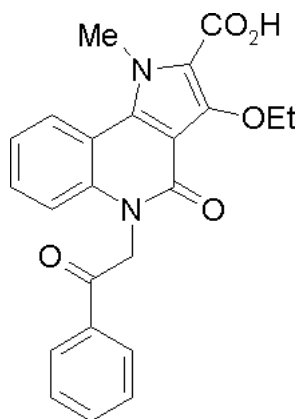


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (2,10 г, кільк.) одержували у вигляді білого порошку із сполуки (1,90 г, 4,70 ммоль) Допоміжного Прикладу 26, DBU (1,05 мл, 7,05 ммоль) і йодетану (564 мкл, 7,05 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,27-1,37 (6H, м), 4,16 (2H, к, J=6,9 Гц), 4,29-4,36 (5H, м), 5,95 (2H, с), 7,27-7,39 (2H, м), 7,50 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,3 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,17 (2H, д, J=7,3 Гц), 8,38 (1H, д, J=8,1 Гц).

Допоміжний Приклад 30

Одержання 3-етокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

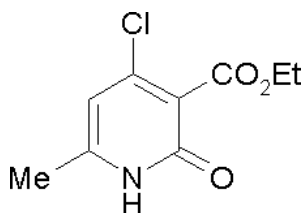


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (1,62 г, 89 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 29 (1,95 г, 4,51 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (2,0 мл) і етанолу (14 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,27 (3H, т, J=7,0 Гц), 4,16 (2H, к, J=7,0 Гц), 4,31 (3H, с), 5,95 (2H, с), 7,27-7,39 (2H, м), 7,49 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,4 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,15-8,18 (2H, м), 8,38 (1H, д, J=7,2 Гц), 12,83 (1H, с).

Допоміжний Приклад 31

Одержання етил 4-хлор-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату

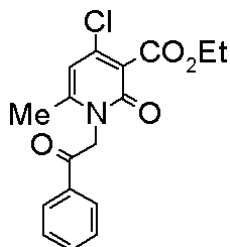


Суміш етил 4-гідрокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (3,00 г, 15,2 ммоль), оксихлориду фосфору (7,75 мл), н-бутилтриетиламонію хлориду (13,8 г, 60,8 ммоль) і ацетонітрилу (60 мл) перемішували при 40 °С протягом 30 хвилин і при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали сумішшю розчинників етилацетат-гексан і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,45 г, 44 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,26 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,20 (3H, с), 4,25 (2H, к, J=7,0 Гц), 6,26 (1H, с), 12,29 (1H, с).

Допоміжний Приклад 32

Одержання етил 4-хлор-6-метил-2-оксо-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату



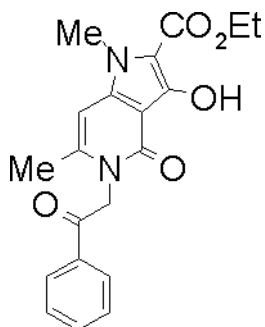
Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 31 (9,00 г, 41,7 ммоль), карбонату калію (17,3 г, 125 ммоль), фенацилброміду (16,6 г, 83,5 ммоль) і ДМФ (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш наливали у воду (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії

на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/9-7/3), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,18 г, 23 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,25 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,30 (3H, с), 4,25 (2H, к, J=7,0 Гц), 5,63 (2H, с), 6,54 (1H, д, J=0,6 Гц), 7,61 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,72-7,78 (1H, м), 8,07-8,10 (2H, м).

5 Допоміжний Приклад 33

Одержання 3-гідрокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату



10

Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 32 (2,00 г, 5,99 ммоль), гідрохлориду етилового естеру саркозину (1,84 г, 12,0 ммоль), триетиламіну (4,98 мл, 36,0 ммоль) і етанолу (20 мл) перемішували при 80 °С протягом 15 годин, додавали 20 % розчин (3,5 мл) етоксиду натрію в етанолі і суміш перемішували при 100 °С протягом 24 годин. Після охолодження, реакційну суміш розбавляли водою (50 мл), додавали 6N хлорводневу кислоту, доводячи значення до рН 3-4, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали, використовуючи воду і етилацетат/ТГФ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,50 г, 68 %) у вигляді білого порошку.

15

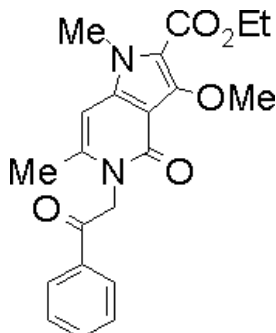
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,31 (3 H, т, J=7,1 Гц), 2,26 (3 H, с), 3,77 (3 H, с), 4,30 (2 H, к, J=7,0 Гц), 5,57 (2 H, с), 6,52 (1 H, с), 7,54-7,67 (2 H, м), 7,69-7,79 (1 H, м), 8,03-8,18 (2 H, м), 8,90 (1 H, с).

20

Допоміжний Приклад 34

Одержання 3-метокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

25



За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (390 мг, 26 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 33 (1,45 г, 3,94 ммоль), DBU (882 мкл, 5,90 ммоль) і йодметану (367 мкл, 5,90 ммоль).

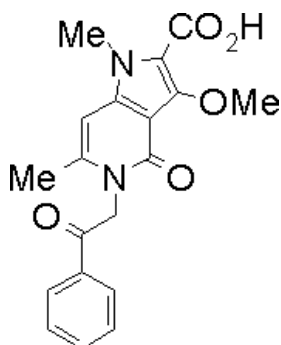
30

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,30 (3 H, т, J=7,1 Гц), 2,28 (3 H, с), 3,81 (3 H, с), 3,86 (3 H, с), 4,27 (2 H, к, J=7,0 Гц), 5,60 (2 H, с), 6,59 (1 H, с), 7,54-7,66 (2 H, м), 7,69-7,79 (1 H, м), 8,05-8,16 (2 H, м).

Допоміжний Приклад 35

Одержання 3-метокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

35

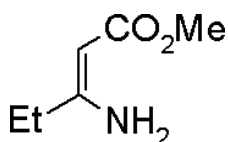


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (305 мг, 89 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 34 (370 мг, 0,968 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (1 мл) і етанолу (7 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,28 (3 H, с), 3,81 (3 H, с), 3,86 (3 H, с), 5,60 (2 H, с), 6,58 (1 H, с), 7,61 (2 H, т, J=7,4 Гц), 7,74 (1 H, т, J=7,3 Гц), 8,11 (2 H, д, J=7,7 Гц), 12,50 (1 H, ш с).

Допоміжний Приклад 36

Одержання метил (2Z)-3-амінопента-2-єноату

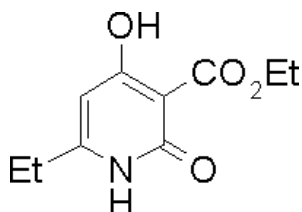


Суміш метил 3-оксоевалерату (75,0 г, 576 ммоль), ацетату амонію (222 г, 2,88 моль) і метанолу (750 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали воду (500 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (200 мл). Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, концентрували при пониженому тиску і сушили, одержуючи, вказану в заголовку сполуку (68,5 г, 92 %) у вигляді блідо-жовтого масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,06 (3 H, т, J=7,6 Гц), 2,09 (2 H, к, J=7,6 Гц), 3,49 (3 H, с), 4,34 (1 H, с), 6,94 (1 H, с), 7,72 (1 H, ш с).

Допоміжний Приклад 37

Одержання етил 6-етил-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату

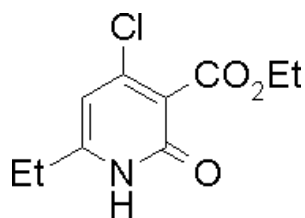


До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 36 (50,0 г, 387 ммоль) і діетилмалонату (58,8 мл, 387 ммоль) в етанолі (400 мл) додавали 20 % розчин (133 г) етоксиду натрію в етанолі і суміш перемішували при 150 °C протягом 15 годин при випаровуванні етанолу. Після охолодження, одержану тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали етилацетатом і розчиняли у воді. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат підкислювали 5N хлорводневою кислотою і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали, використовуючи воду і етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (36,4 г, 45 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,12 (3 H, т, J=7,6 Гц), 1,26 (3 H, т, J=7,1 Гц), 2,42 (2 H, к, J=7,6 Гц), 4,25 (2 H, к, J=7,0 Гц), 5,79 (1 H, с), 11,37 (1 H, шс), 12,57 (1 H, с).

Допоміжний Приклад 38

Одержання етил 4-хлор-6-етил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату

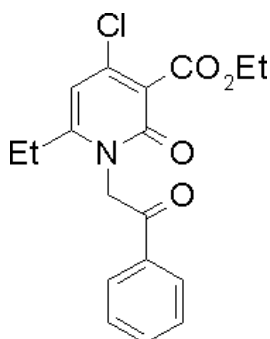


Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 37 (15,0 г, 71,0 ммоль) і оксихлориду фосфору (19,9 мл, 213 ммоль) перемішували при 80 °С протягом 30 хвилин. Суміш концентрували при
5 пониженому тиску, до залишку додавали льодяну воду і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, і промивали водою і етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,80 г, 60 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,15 (3 H, т, J=7,5 Гц), 1,26 (3 H, т, J=7,0 Гц), 2,44-2,55 (2 H, м), 4,25 (2 H, к, J=7,1 Гц), 6,26 (1 H, с), 12,28 (1 H, с).

Допоміжний Приклад 39

Одержання етил 4-хлор-6-етил-2-оксо-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату

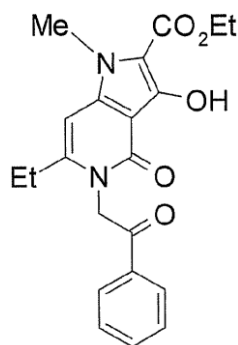


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 32, вказану в заголовку сполуку (1,00 г, 7 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 38 (9,50 г, 41,4 ммоль), карбонату калію (13,7 г, 99,2 ммоль), фенацилброміду (9,88 г, 49,6 ммоль) і ДМФ (100 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,14 (3 H, т, J=7,4 Гц), 1,24 (3 H, т, J=7,1 Гц), 2,62 (2 H, к, J=7,4 Гц), 4,25 (2 H, к, J=7,1 Гц), 5,61 (2 H, с), 6,44 (1 H, с), 7,54-7,66 (2 H, м), 7,70-7,79 (1 H, м), 8,05-8,13 (2 H, м).

Допоміжний Приклад 40

Одержання етил 6-етил-3-гідрокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату



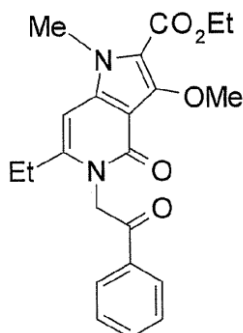
Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 39 (950 мг, 2,73 ммоль), гідрохлориду етилового естеру саркозину (839 мг, 5,46 ммоль), триетиламіну (2,27 мл, 16,4 ммоль) і етанолу (10 мл) перемішували при 80 °С протягом 10 годин, потім додавали триетиламін (2,27 мл, 16,4 ммоль) і суміш перемішували при 100 °С протягом 15 годин. Після охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш підкислювали 1N хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом
35 магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії

на силікагелі (елюат; етилацетат/метанол=10/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (698 мг, 67 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,18 (3 Н, т, J=7,4 Гц), 1,31 (3 Н, т, J=7,1 Гц), 2,56 (2 Н, к, J=7,6 Гц), 3,80 (3 Н, с), 4,30 (2 Н, к, J=7,2 Гц), 5,55 (2 Н, с), 6,43 (1 Н, с), 7,60 (2 Н, т, J=7,6 Гц), 7,68-7,79 (1 Н, м), 8,00-8,21 (2 Н, м), 8,90 (1 Н, с).

Допоміжний Приклад 41

Одержання етил 6-етил-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

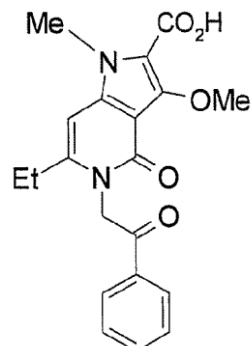


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (156 мг, 23 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 40 (650 мг, 1,70 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3 Н, т, J=7,3 Гц), 1,30 (3 Н, т, J=7,1 Гц), 2,58 (2 Н, к, J=7,4 Гц), 3,84 (3 Н, с), 3,85 (3 Н, с), 4,27 (2 Н, к, J=7,0 Гц), 5,58 (2 Н, с), 6,50 (1 Н, с), 7,61 (2 Н, т, J=7,6 Гц), 7,67-7,82 (1 Н, м), 8,03-8,19 (2 Н, м).

Допоміжний Приклад 42

Одержання 6-етил-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

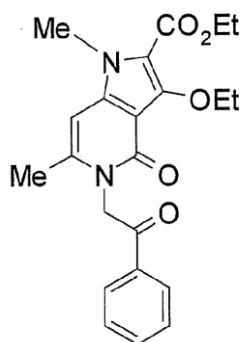


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (110 мг, 79 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 41 (150 мг, 0,378 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3 Н, т, J=7,3 Гц), 2,57 (2 Н, к, J=7,3 Гц), 3,84 (3 Н, с), 3,85 (3 Н, с), 5,58 (2 Н, с), 6,48 (1 Н, с), 7,61 (2 Н, т, J=7,6 Гц), 7,67-7,86 (1 Н, м), 7,97-8,31 (2 Н, м), 12,51 (1 Н, ш с).

Допоміжний Приклад 43

Одержання 3-етокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

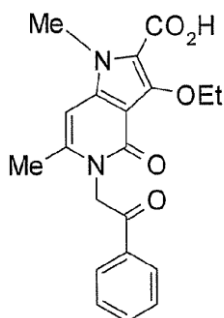


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (560 мг, 52 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 33 (1,00 г, 2,71 ммоль) і йодетану (326 мкл, 4,07 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,24 (3 H, т, J=7,0 Гц), 1,30 (3 H, т, J=7,1 Гц), 2,28 (3 H, с), 3,81 (3 H, с), 4,15 (2 H, к, J=7,0 Гц), 4,26 (2 H, к, J=7,1 Гц), 5,60 (2 H, с), 6,58 (1 H, с), 7,61 (2 H, т, J=7,6 Гц), 7,69-7,78 (1 H, м), 8,06-8,14 (2 H, м).

Допоміжний Приклад 44

Одержання 3-етокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

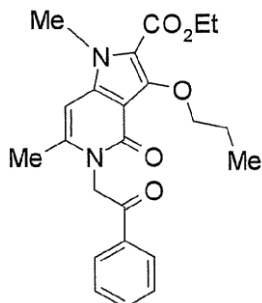


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (380 мг, 74 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 43 (550 мг, 1,39 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,22 (3 H, т, J=7,0 Гц), 2,28 (3 H, с), 3,81 (3 H, с), 4,16 (2 H, к, J=7,0 Гц), 5,60 (2 H, с), 6,57 (1 H, с), 7,61 (2 H, т, J=7,6 Гц), 7,69-7,79 (1 H, м), 8,03-8,16 (2 H, м), 12,38 (1 H, ш с).

Допоміжний Приклад 45

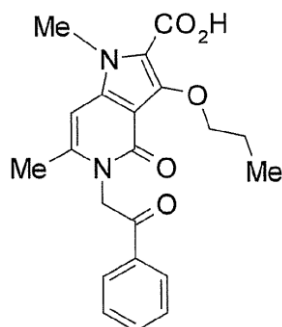
Одержання етил 1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-прокси-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату



За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (152 мг, 18 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки (750 мг, 2,04 ммоль) Допоміжного Прикладу 33 і 1-бромпропану (277 мкл, 3,05 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,94 (3 H, т, J=7,5 Гц), 1,30 (3 H, т, J=7,1 Гц), 1,57-1,73 (2 H, м), 2,28 (3 H, с), 3,80 (3 H, с), 4,08 (2 H, т, J=6,5 Гц), 4,26 (2 H, к, J=7,1 Гц), 5,60 (2 H, с), 6,58 (1 H, с), 7,56-7,66 (2 H, м), 7,69-7,78 (1 H, м), 8,06-8,15 (2 H, м).

Допоміжний Приклад 46
Одержання 1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-пропокси-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти



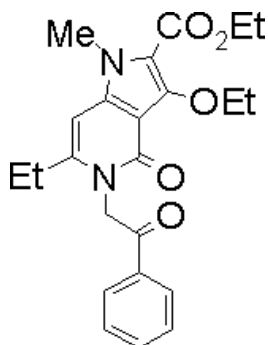
5

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (105 мг, 81 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 45 (140 мг, 0,341 ммоль).

10 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0,88-0,94 (3 Н, м), 1,58-1,67 (2 Н, м), 2,27 (3 Н, с), 3,81 (3 Н, с), 4,08 (2 Н, т, $J=6,6$ Гц), 5,60 (2 Н, с), 6,57 (1 Н, с), 7,55-7,65 (2 Н, м), 7,69-7,77 (1 Н, м), 8,06-8,14 (2 Н, м).

Допоміжний Приклад 47

15 Одержання етил 6-етил-3-етокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

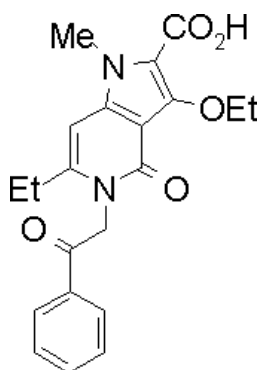


20 Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 40 (330 мг, 0,863 ммоль), карбонату калію (715 мг, 5,18 ммоль), йодетану (138 мкл, 1,73 ммоль) і ДМФ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок збирали за допомогою фільтрації і сушили, одержуючи, вказану в заголовку сполуку (189 мг, 46 %) у вигляді білого порошку.

25 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,13-1,35 (9 Н, м), 2,57 (2 Н, к, $J=7,2$ Гц), 3,84 (3 Н, с), 4,10-4,19 (2 Н, м), 4,26 (2 Н, к, $J=7,2$ Гц), 5,58 (2 Н, с), 6,49 (1 Н, с), 7,61 (2 Н, т, $J=7,6$ Гц), 7,70-7,77 (1 Н, м), 8,07-8,14 (2 Н, м).

Допоміжний Приклад 48

30 Одержання 3-етокси-6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

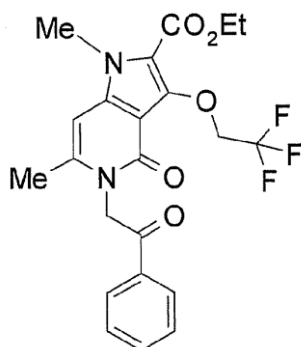


Розчин сполуки Допоміжного Прикладу 47 (160 мг, 0,390 ммоль) і 8N водного розчину гідроксиду натрію (1 мл) в етанолі (7 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою, підкислювали 6N хлорводневою кислотою і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (74,0 мг, 50 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,13-1,25 (6 H, м), 2,57 (2 H, к, J=7,3 Гц), 3,84 (3 H, с), 4,15 (2 H, к, J=7,0 Гц), 5,57 (2 H, с), 6,47 (1 H, с), 7,61 (2 H, т, J=7,5 Гц), 7,69-7,78 (1 H, м), 8,08-8,15 (2 H, м), 12,35 (1 H, ш с).

Допоміжний Приклад 49

Одержання етил 1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

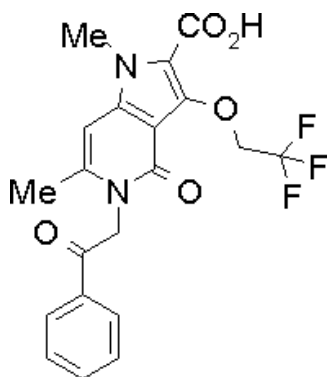


Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 33 (750 мг, 2,04 ммоль), 1,1,1-трифтор-2-йодетану (603 мкл, 6,12 ммоль), фториду калію (119 мг, 2,04 ммоль) і диметилсульфоксиду (10 мл) перемішували при 100 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (125 мг, 14 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,28 (3 H, т, J=7,2 Гц), 2,30 (3 H, с), 3,83 (3 H, с), 4,19-4,31 (2 H, м), 4,84 (2 H, к, J=9,3 Гц), 5,64 (2 H, с), 6,66 (1 H, с), 7,57-7,66 (2 H, м), 7,69-7,79 (1 H, м), 8,07-8,15 (2 H, м).

Допоміжний Приклад 50

Одержання 1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

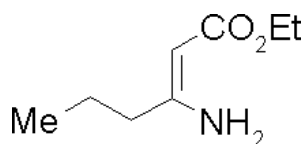


Розчин сполуки Допоміжного Прикладу 49 (110 мг, 0,244 ммоль) і 8N водного розчину гідроксиду натрію (1 мл) в етанолі (7 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою і підкислювали 6N хлорводневою кислотою, і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (78,0 мг, 76 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,29 (3 H, с), 3,83 (3 H, с), 4,82 (2 H, к, J=9,3 Гц), 5,63 (2 H, с), 6,64 (1 H, с), 7,61 (2 H, т, J=7,6 Гц), 7,70-7,78 (1 H, м), 8,07-8,15 (2 H, м), 12,57 (1 H, ш с).

Допоміжний Приклад 51

Одержання етил (2Z)-3-аміногекс-2-єноату



За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 36, вказану в заголовку сполуку (109 г, кільк.) одержували у вигляді блідо-жовтого масла із етил 3-оксоекسانоату (100 г, 632 ммоль), ацетату амонію (244 г, 3,16 ммоль) і метанолу (750 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,87 (3 H, т, J=7,4 Гц), 1,11-1,17 (3 H, м), 1,42-1,58 (2 H, м), 2,00-2,07 (2 H, м), 3,96 (2 H, к, J=7,2 Гц), 4,30 (1 H, с), 6,90 (1 H, ш с), 7,73 (1 H, ш с).

Допоміжний Приклад 52

Одержання етил 4-гідрокси-2-оксо-6-н-пропіл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату

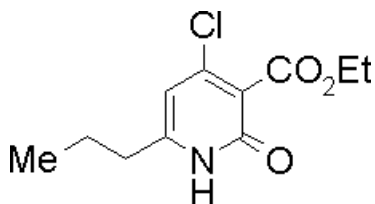


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 37, вказану в заголовку сполуку (27,5 г, 34 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 51 (50,0 г, 0,387 ммоль), діетилмалонату (58,8 мл, 387 ммоль) і етанолу (400 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,87 (3 H, т, J=7,4 Гц), 1,26 (3 H, т, J=7,2 Гц), 1,49-1,65 (2 H, м), 2,38 (2 H, т), 4,25 (2 H, к, J=7,0 Гц), 5,79 (1 H, с), 11,37 (1 H, с), 12,56 (1 H, с).

Допоміжний Приклад 53

Одержання етил 4-хлор-2-оксо-6-пропіл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату

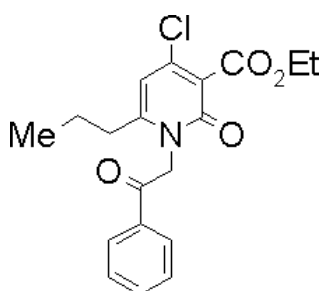


Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 52 (37,0 г, 164 ммоль) і оксихлориду фосфору (45,9 мл, 493 ммоль) перемішували при 80 °С протягом 30 хвилин. Суміш концентрували при пониженому тиску і до залишку додавали льодяну воду. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації, і промивали водою і етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,87 (3 Н, т, J=7,4 Гц), 1,26 (3 Н, т, J=7,1 Гц), 1,52-1,65 (2 Н, м), 2,40-2,48 (2 Н, м), 4,25 (2 Н, к, J=7,1 Гц), 6,27 (1 Н, с), 12,17 (1 Н, ш с).

Допоміжний Приклад 54

Одержання етил 4-хлор-2-оксо-1-(2-оксо-2-фенілетил)-6-пропіл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату

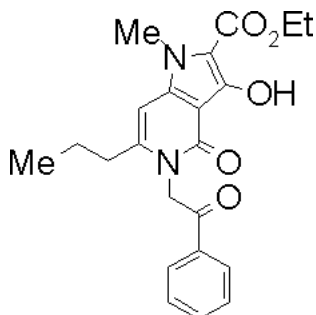


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 4, вказану в заголовку сполуку (7,15 г, 28 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 53 (17,0 г, 69,8 ммоль), гідриду натрію (60 % у маслі, 3,07 г, 76,7 ммоль), фенацилброміду (16,7 г, 83,8 ммоль) і ДМФ (150 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,91 (3 Н, т, J=7,3 Гц), 1,24 (3 Н, т, J=7,1 Гц), 1,47-1,64 (2 Н, м), 2,55-2,66 (2 Н, м), 4,24 (2 Н, к, J=7,1 Гц), 5,59 (2 Н, с), 6,47 (1 Н, с), 7,61 (2 Н, т, J=7,6 Гц), 7,70-7,80 (1 Н, м), 8,06-8,17 (2 Н, м).

Допоміжний Приклад 55

Одержання 3-гідрокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-6-пропіл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксилату

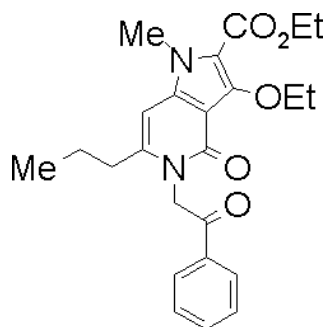


Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 54 (7,00 г, 19,3 ммоль), гідрохлориду етилового естеру саркозину (5,94 г, 38,7 ммоль), триетиламіну (29,7 мл, 193 ммоль) і етанолу (100 мл) перемішували протягом 2 днів при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали воду (200 мл) і суміш підкислювали 5N хлорводневою кислотою (3 мл). Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали, використовуючи воду і гексан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,70 г, 74 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,92 (3 Н, т, J=7,3 Гц), 1,31 (3 Н, т, J=7,1 Гц), 1,50-1,65 (2 Н, м), 2,49-2,57 (2 Н, м), 3,78 (3 Н, с), 4,30 (2 Н, к, J=7,1 Гц), 5,52 (2 Н, с), 6,45 (1 Н, с), 7,60 (2 Н, т, J=7,5 Гц), 7,68-7,78 (1 Н, м), 8,07-8,15 (2 Н, м), 8,90 (1 Н, ш с).

Допоміжний Приклад 56

Одержання 3-етокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-6-пропіл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксилату

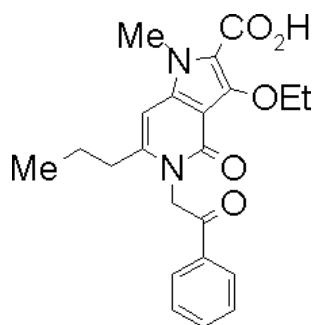


Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 55 (1,00 г, 8,08 ммоль), діетилсульфату (397 мкл, 3,03 ммоль), карбонату калію (1,05 г, 7,57 ммоль) і ацетону (20 мл) перемішували протягом 15 годин при кип'ятінні зі зворотним холодильником. До суміші додавали воду (30 мл) і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, і промивали, використовуючи воду і етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (876 мг, 82 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,93 (3 H, т, J=7,4 Гц), 1,23 (3 H, т, J=7,0 Гц), 1,30 (3 H, т, J=7,1 Гц), 1,52-1,66 (2 H, м), 2,51-2,58 (2 H, м), 3,83 (3 H, с), 4,14 (2 H, к, J=7,1 Гц), 4,26 (2 H, к, J=7,1 Гц), 5,54 (2 H, с), 6,51 (1 H, с), 7,61 (2 H, т, J=7,6 Гц), 7,69-7,77 (1 H, м), 8,08-8,15 (2 H, м).

Допоміжний Приклад 57

Одержання 3-етокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-6-пропіл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбонової кислоти

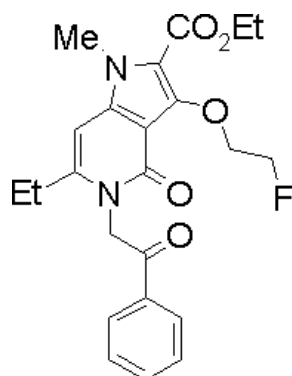


Розчин сполуки Допоміжного Прикладу 56 (850 мг, 2,00 ммоль) і 8N водного розчину гідроксиду натрію (2 мл) в етанолі (14 мл) перемішували при 60 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою, підкислювали 5N хлорводневою кислотою і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (705 мг, 89 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,93 (3 H, т, J=7,4 Гц), 1,21 (3 H, т, J=7,0 Гц), 1,50-1,66 (2 H, м), 2,50-2,58 (2 H, м), 3,83 (3 H, с), 4,15 (2 H, к, J=7,1 Гц), 5,54 (2 H, с), 6,50 (1 H, с), 7,61 (2 H, т, J=7,6 Гц), 7,69-7,78 (1 H, м), 8,08-8,16 (2 H, м), 12,42 (1 H, ш с).

Допоміжний Приклад 58

Одержання етил 6-етил-3-(2-фторетокси)-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксилату

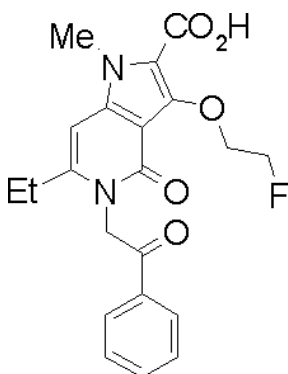


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (649 мг, 77 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 40 (750 мг, 1,96 ммоль), DBU (440 мкл, 2,94 ммоль) і 1-фтор-2-йодетану (512 мг, 2,94 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3 H, т, J=7,3 Гц), 1,30 (3 H, т, J=7,1 Гц), 2,58 (2 H, к, J=7,3 Гц), 3,85 (3 H, с), 4,26 (2 H, к, J=7,1 Гц), 4,32-4,36 (1 H, м), 4,42-4,47 (1 H, м), 4,53-4,59 (1 H, м), 4,69-4,75 (1 H, м), 5,58 (2 H, с), 6,51 (1 H, с), 7,61 (2 H, т, J=7,6 Гц), 7,70-7,77 (1 H, м), 8,08-8,14 (2 H, м).

Допоміжний Приклад 59

Одержання 6-етил-3-(2-фторетокси)-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

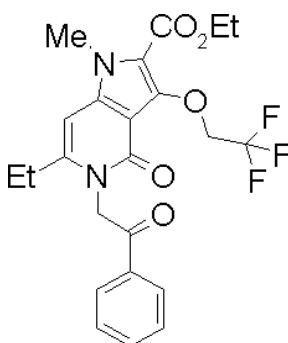


Розчин сполуки Допоміжного Прикладу 58 (620 мг, 1,45 ммоль) і 8N водного розчину гідроксиду натрію (1 мл) в етанолі (7 мл) перемішували при 60 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою, підкислювали 5N хлорводневою кислотою і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (470 мг, 56 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3 H, т, J=7,4 Гц), 2,58 (2 H, к, J=7,4 Гц), 3,85 (3 H, с), 4,32-4,36 (1 H, м), 4,42-4,47 (1 H, м), 4,54-4,59 (1 H, м), 4,70-4,74 (1 H, м), 5,58 (2 H, с), 6,50 (1 H, с), 7,61 (2 H, т, J=7,6 Гц), 7,70-7,77 (1 H, м), 8,09-8,15 (2 H, м), 12,48 (1 H, ш с).

Допоміжний Приклад 60

Одержання етил 6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

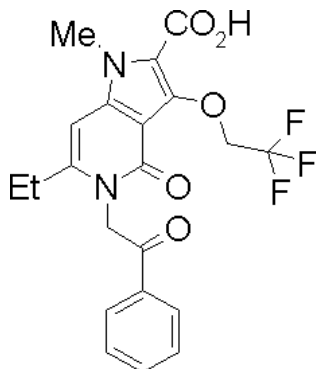


Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 40 (1,00 г, 2,61 ммоль), 1,1,1-трифтор-2-йодетану (1,29 мл, 13,1 ммоль), карбонату цезію (4,27 г, 13,1 ммоль) і диметилсульфоксиду (10 мл) перемішували при 100 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат розбавляли 1N хлорводневою кислотою (30 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; гексан/етилацетат=9/1-0/10), одержуючи вказану в заголовку сполуку (278 мг, 23 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3 H, т, J=7,4 Гц), 1,28 (3 H, т, J=7,1 Гц), 2,59 (2 H, к, J=7,4 Гц), 3,86 (3 H, с), 4,26 (2 H, к, J=7,1 Гц), 4,83 (2 H, к, J=9,3 Гц), 5,62 (2 H, с), 6,56 (1 H, с), 7,61 (2 H, т, J=7,5 Гц), 7,70-7,78 (1 H, м), 8,08-8,14 (2 H, м).

Допоміжний Приклад 61

- 5 Одержання 6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

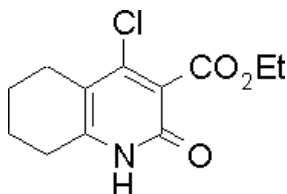


- 10 Розчин сполуки Допоміжного Прикладу 60 (270 мг, 0,581 ммоль) і 8N водного розчину гідроксиду натрію (1 мл) в етанолі (7 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою, підкислювали 5N хлорводневою кислотою і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (235 мг, 93 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3 H, т, J=7,4 Гц), 2,58 (2 H, к, J=7,4 Гц), 3,86 (3 H, с), 4,82 (2 H, к, J=9,2 Гц), 5,61 (2 H, с), 6,54 (1 H, с), 7,61 (2 H, т, J=7,6 Гц), 7,70-7,77 (1 H, м), 8,07-8,16 (2 H, м), 12,74 (1 H, ш с).

Допоміжний Приклад 62

- 20 Одержання етил 4-хлор-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбоксилату

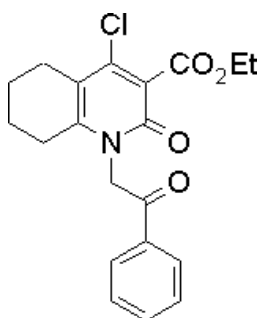


- 25 Суміш етил 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбоксилату (26,0 г, 110 ммоль) і оксихлориду фосфору (51,3 мл) перемішували при 130 °С протягом 1,5 годин. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і до залишку додавали лід. Суміш нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок збирали за допомогою фільтрації, і промивали, використовуючи етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,65 г, 17 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,25 (3 H, т, J=7,1 Гц), 1,61-1,74 (4 H, м), 2,37-2,45 (2 H, м), 2,51-2,57 (2 H, м), 4,24 (2 H, к, J=7,2 Гц), 12,09 (1 H, с).

- 35 Допоміжний Приклад 63

Одержання етил 4-хлор-2-оксо-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбоксилату

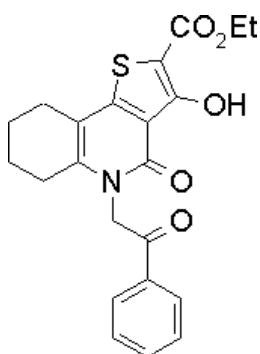


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 4, вказану в заголовку сполуку (710 мг, 16 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 62 (3,00 г, 11,7 ммоль), гідриду натрію (60 % у маслі, 516 мг, 12,9 ммоль) і фенацилброміду (2,57 г, 12,9 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,25 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,60-1,80 (4H, м), 2,50-2,65 (4H, м), 4,26 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,66 (2H, с), 7,61 (2H, т, J=7,4 Гц), 7,74 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,09 (2H, д, J=7,4 Гц).

Допоміжний Приклад 64

Одержання 3-гідрокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5,6,7,8,9-гексагідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

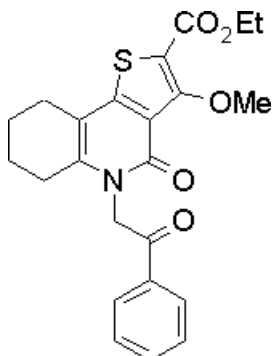


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку (751 мг, 100 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 63 (690 мг, 1,85 ммоль), 20 % розчину (1,26 г, 3,69 ммоль) етоксиду натрію в етанолі, етилтіогліколяту (486 мкл, 4,43 ммоль) і етанолу (15 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,29 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,65-1,85 (4H, м), 2,50-2,65 (4H, м), 4,28 (2H, к, J=7,0 Гц), 5,72 (2H, с), 7,62 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,73-7,78 (1H, м), 8,10-8,13 (2H, м), 10,39 (1H, с).

Допоміжний Приклад 65

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5,6,7,8,9-гексагідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

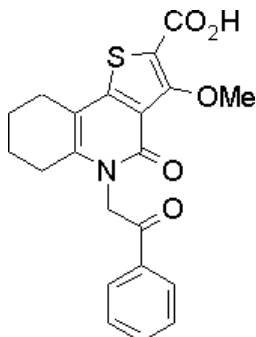


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (238 мг, 31 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 64 (740 мг, 1,80 ммоль), йодметану (168 мкл, 2,70 ммоль), DBU (404 мкл, 2,70 ммоль) і ДМФ (15 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,31 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,65-1,85 (4H, м), 2,45-2,65 (4H, м), 3,89 (3H, с), 4,29 (2H, к, J=7,0 Гц), 5,67 (2H, с), 7,62 (2H, т, J=7,4 Гц), 7,75 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,11 (2H, д, J=7,4 Гц).

Допоміжний Приклад 66

- 5 Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5,6,7,8,9-гексагідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

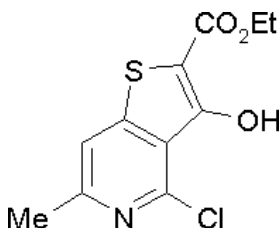


- 10 Розчин сполуки Допоміжного Прикладу 65 (220 мг, 0,517 ммоль) і 8N водного розчину гідроксиду натрію (1 мл) в етанолі (7 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 години. Реакційну суміш підкислювали 6N хлорводневою кислотою (1,5 мл) і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (162 мг, 79 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,66-1,88 (4H, м), 2,52-2,61 (4H, м), 3,86 (3H, с), 5,66 (2H, с), 7,62 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,70-7,79 (1H, м), 8,03-8,11 (2H, м), 13,12 (1H, с).

Допоміжний Приклад 67

- 20 Одержання етил 4-хлор-3-гідрокси-6-метилтієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

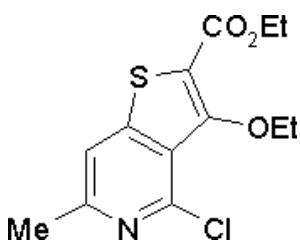


- 25 До суспензії етил 2,4-дихлор-6-метилпіридин-3-карбоксилату (10,0 г, 42,7 ммоль) в ацетонітрилі (45 мл) додавали карбонат калію (8,85 г, 64,1 ммоль) і етилтіогліколят (4,68 мл, 42,7 ммоль), і суміш перемішували протягом 15 годин при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Реакційну суміш розбавляли водою (150 мл), додавали 6N хлорводневу кислоту (15 мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали, використовуючи воду і етанол-діізопропіловий етер (1/1), і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,9 г, 94 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,32 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,54 (3H, с), 4,36 (2H, к, J=7,1 Гц), 7,87 (1H, с), 10,75 (1H, с).

Допоміжний Приклад 68

- 35 Одержання етил 4-хлор-3-етокси-6-метилтієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

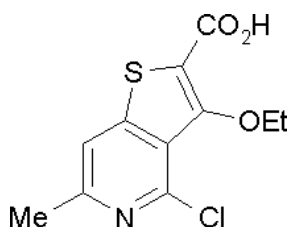


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (4,30 г, 78 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 67 (4,97 г, 18,3 ммоль), DBU (4,10 мл, 27,4 ммоль) і йодетану (2,19 мл, 27,4 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,33 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,43 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,54 (3H, с), 4,25 (2H, к, J=7,0 Гц), 4,34 (2H, к, J=7,1 Гц), 7,92 (1H, с).

Допоміжний Приклад 69

Одержання 4-хлор-3-етокси-6-метилтієно[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

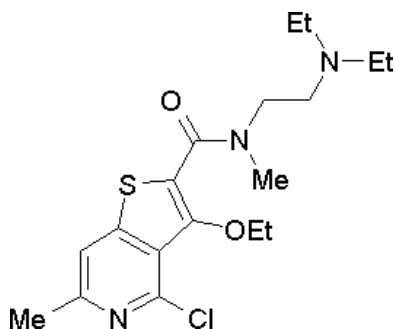


Суміш розчину сполуки Допоміжного Прикладу 68 (4,30 г, 14,3 ммоль) і 8N водного розчину гідроксиду натрію (15 мл) у ТГФ (22 мл)-етанол (22 мл) перемішували протягом 5 годин при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Реакційну суміш підкислювали 6N хлорводневою кислотою (22 мл) і осаджений твердий залишок збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,80 г, 97 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,40 (3H, т, J=6,9 Гц), 2,54 (3H, с), 4,26 (2H, к, J=6,9 Гц), 7,90 (1H, с), 13,65 (1H, с).

Допоміжний Приклад 70

Одержання 4-хлор-N-[2-(діетиламіно)етил]-3-етокси-N, 6-диметилтієно[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

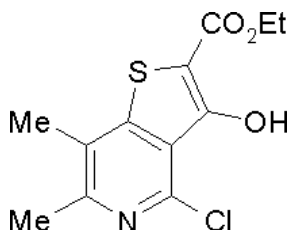


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (800 мг, 59 %) у вигляді безбарвного масла із сполуки Допоміжного Прикладу 69 (1,00 г, 3,68 ммоль) і N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну (773 мкл, 4,78 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,65-1,10 (6H, м), 1,33 (3H, т, J=6,9 Гц), 2,20-2,70 (6H, м), 2,53 (3H, с), 3,04 (3H, с), 3,35-3,65 (2H, м), 4,05-4,20 (2H, м), 7,89 (1H, с).

Допоміжний Приклад 71

Одержання етил 4-хлор-3-гідрокси-6,7-диметилтієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилату



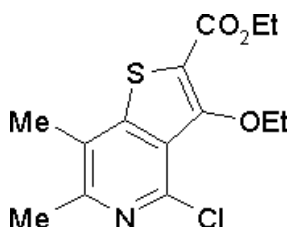
20 % розчин (1,73 г, 5,08 ммоль) етоксиду натрію в етанолі розбавляли етанолом (5 мл) і додавали етилтіогліколят (610 мг, 5,08 ммоль). До суміші додавали етил 2,4-дихлор-5,6-диметилпіридин-3-карбоксилат (630 мг, 2,54 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. До реакційної суміші додавали 2N хлорводневу кислоту (3 мл) і суміш розподіляли між насиченим сольовим розчином і етилацетатом. Органічний шар сушили

над сульфатом магнію і концентрували. Одержану тверду речовину промивали, використовуючи діізопропіловий етер-гексан і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (374 мг, 52 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,40 (3H, с), 2,61 (3H, с), 4,44 (2H, к, J=7,2 Гц), 10,63 (1H, с).

Допоміжний Приклад 72

Одержання етил 4-хлор-3-етокси-6,7-диметилтієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

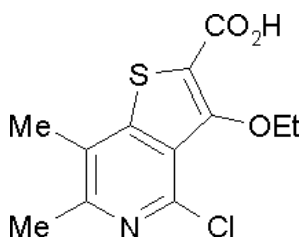


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (350 мг, 91 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 71 (350 мг, 1,22 ммоль), DBU (380 мг, 2,02 ммоль) і йодетану (315 мг, 2,02 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,54 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,42 (3H, с), 2,60 (3H, с), 4,31 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,41 (2H, к, J=7,2 Гц).

Допоміжний Приклад 73

Одержання 4-хлор-3-етокси-6,7-диметилтієно[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

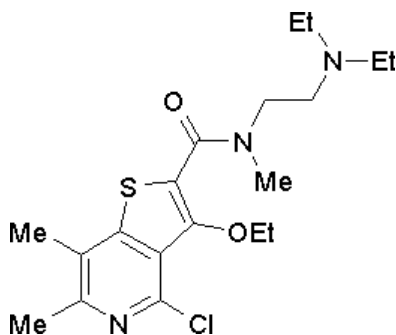


Суміш розчину сполуки Допоміжного Прикладу 72 (250 мг, 0,80 ммоль) і 4N водного розчину гідроксиду натрію (2 мл) у ТГФ (2 мл)-етанол (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між 1N хлорводневою кислотою і етилацетатом, і органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (210 мг, 92 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,40 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,40 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,25 (2H, к, J=7,0 Гц).

Допоміжний Приклад 74

Одержання 4-хлор-N-[2-(діетиламіно)етил]-3-етокси-N, 6,7-триметилтієно[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

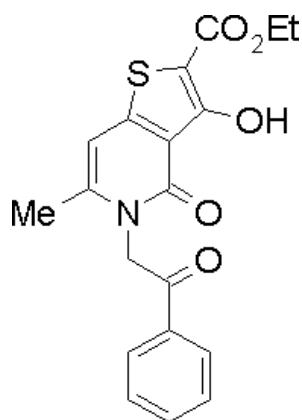


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (230 мг, 79 %) одержували у вигляді безбарвного масла із сполуки Допоміжного Прикладу 73 (210 мг, 0,73 ммоль) і N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну (144 мг, 1,10 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,80-1,10 (6H, м), 1,42 (3H, т, J=6,9 Гц), 2,30-2,50 (5H, м), 2,60-2,80 (7H, м), 3,19 (3H, с), 3,45-3,70 (2H, м), 4,18 (2H, к, J=7,0 Гц).

Допоміжний Приклад 75

5 Одержання 3-гідрокси-6-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

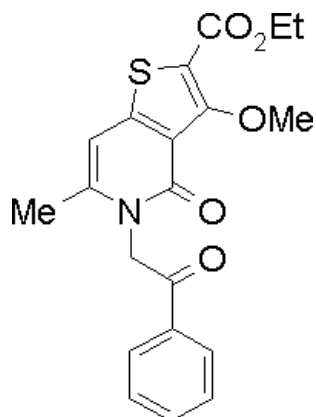


10 За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку (8,31 г, 88 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 32 (8,50 г, 25,5 ммоль), етилтіогліколяту (6,70 мл, 61,1 ммоль), 20 % розчину (17,4 г, 51,0 ммоль) етоксиду натрію в етанолі і етанолу (100 мл).

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,28 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,33 (3H, с), 4,27 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,71 (2H, с), 6,93 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,62 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,69-7,83 (1H, м), 8,01-8,21 (2H, м), 10,34 (1H, с).

Допоміжний Приклад 76

Одержання 3-метокси-6-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилату



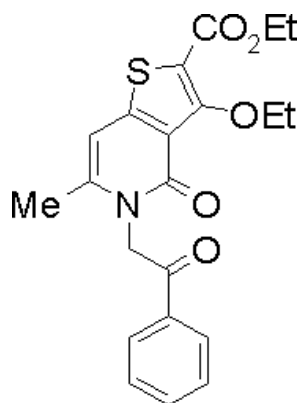
20

25 Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 75 (3,00 г, 8,08 ммоль), диметилсульфату (4,58 мл, 48,4 ммоль), карбонату калію (3,35 г, 24,2 ммоль) і ацетону (60 мл) перемішували протягом 3 днів при кип'ятінні зі зворотним холодильником. До суміші додавали воду (120 мл) і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, і промивали водою, етанолом і етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,45 г, 79 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

30 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,30 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,31 (3H, с), 3,88 (3H, с), 4,28 (2H, к, J=7,2 Гц), 5,66 (2H, с), 6,85 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,58-7,67 (2H, м), 7,70-7,80 (1H, м), 8,06-8,15 (2H, м).

Допоміжний Приклад 77

Одержання 3-етокси-6-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

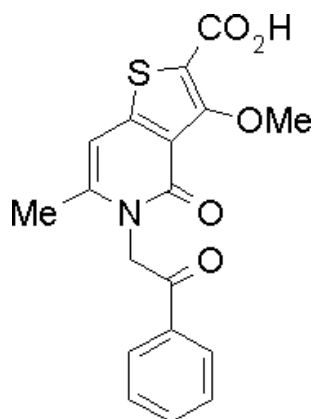


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (585 мг, 54 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 75 (1,00 г, 2,69 ммоль), DBU (604 мкл, 4,04 ммоль) і йодетану (323 мкл, 4,04 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,23-1,35 (6H, м), 2,31 (3H, с), 4,14 (2H, к, J=7,0 Гц), 4,27 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,67 (2H, с), 6,84 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,57-7,67 (2H, м), 7,71-7,79 (1H, м), 8,07-8,15 (2H, м).

Допоміжний Приклад 78

Одержання 3-метокси-6-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

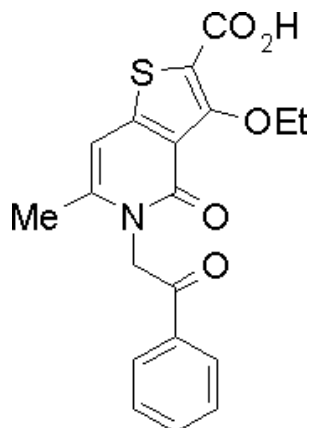


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (1,25 г, 67 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 76 (2,00 г, 5,19 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (3 мл) і етанолу (21 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,31 (3H, м), 3,86 (3H, с), 5,66 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,58-7,68 (2H, м), 7,71-7,80 (1H, м), 8,08-8,17 (2H, м), 13,07 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 79

Одержання 3-етокси-6-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

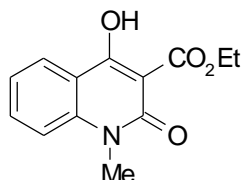


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (311 мг, 67 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 77 (500 мг, 1,25 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (1 мл) і етанолу (7 мл).

5 ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,27 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 2,30 (3H, с), 4,14 (2H, к, $J=7,0$ Гц), 5,66 (2H, с), 6,82 (1H, с), 7,58-7,66 (2H, м), 7,71-7,79 (1H, м), 8,08-8,17 (2H, м), 13,05 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 80

Одержання етил 4-гідрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату



10

До розчину діетилмалонату (68,0 г, 0,425 моль) у ДМФ (400 мл) додавали гідрид натрію (66 % у маслі, 10,8 г, 0,30 моль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при тій же температурі протягом 5 хвилин і при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. До одержаної суміші незначними частинами додавали N-метилізатовий ангідрид (50,8 г, 0,287 моль) і суміш перемішували при 120 °C протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали діізопропіловий етер (500 мл) і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, і промивали діізопропіловим етером. Одержану тверду речовину суспендували у суміші метанолу (250 мл) і води (500 мл), додавали краплями 5N хлорводневу кислоту (60 мл), і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (41,4 г, 58 %).

15

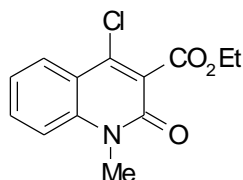
20

25 ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,49 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 3,66 (3H, с), 4,51 (2H, к, $J=7,1$ Гц), 7,23-7,30 (1H, м), 7,32 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,69 (1H, дд, $J=8,7, 7,1, 1,6$ Гц), 8,19 (1H, дд, $J=8,0, 1,6$ Гц), 14,21 (1H, с).

25

Допоміжний Приклад 81

Одержання етил 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату



30

Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 80 (58,0 г, 0,235 моль) і оксихлориду фосфору (33 мл, 0,35 моль) перемішували при 110 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і додавали льодяну воду, і етилацетат. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою, 1N розчином гідроксиду натрію (3 рази) і водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетат-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (47,7 г, 76 %).

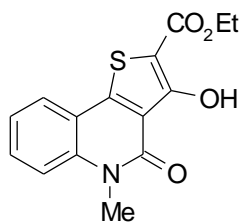
35

40 ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,42 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 3,73 (3H, с), 4,48 (2H, к, $J=7,1$ Гц), 7,35 (1H, дд, $J=8,7, 7,1, 1,0$ Гц), 7,40 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,68 (1H, дд, $J=8,7, 7,1, 1,4$ Гц), 8,07 (1H, дд, $J=8,0, 1,4$ Гц).

40

Допоміжний Приклад 82

Одержання 3-гідрокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

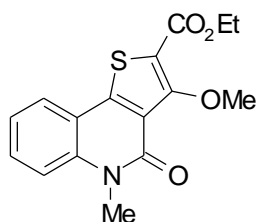


20 % розчин (23,2 г, 68 ммоль) етоксиду натрію в етанолі розбавляли етанолом (70 мл), до одержаного розчину додавали етилтіогліколят (9,0 мл, 82 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаної суміші додавали сполуку Допоміжного Прикладу 81 (9,04 г, 34,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш нейтралізували льодяною водою і 2N хлорводневою кислотою (40 мл) при охолодженні на льоду, і суміш двічі екстрагували хлороформом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізовували з ТГФ-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,12 г, 88 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, т, J=7,2 Гц), 3,76 (3H, с), 4,41 (2H, к, J=7,2 Гц), 7,34 (1H, ддд, J=7,9, 7,2, 0,8 Гц), 7,44-7,49 (1H, м), 7,63 (1H, ддд, J=8,6, 7,2, 1,4 Гц), 7,83 (1H, дд, J=7,9, 1,4 Гц), 10,76 (1H, с).

Допоміжний Приклад 83

Одержання 3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

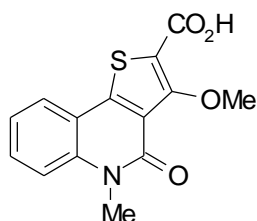


До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 82 (3,04 г, 10,0 ммоль) у ДМФ (30 мл) додавали DBU (1,65 мл, 11 ммоль) і до одержаного розчину додавали йодметан (0,81 мл, 13 ммоль) при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 години, додавали воду і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану речовину розчиняли в етанолі нагріванням, обробляли активованим вугіллям, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і суміш промивали водою і 0,5N розчином гідроксиду натрію, фільтрували через Целіт (торгове найменування), потім двічі промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізовували з етанол-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,51 г, 48 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, т, J=7,2 Гц), 3,76 (3H, с), 4,14 (3H, с), 4,40 (2H, к, J=7,2 Гц), 7,24-7,31 (1H, м), 7,41 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,59 (1H, ддд, J=8,7, 7,3, 1,5 Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,1, 1,5 Гц).

Допоміжний Приклад 84

Одержання 3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти



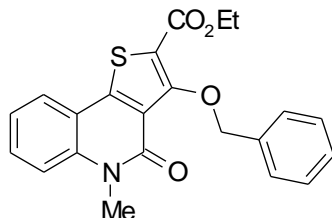
До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 83 (1,90 г, 5,99 ммоль) у ТГФ (20 мл) і етанолі (20 мл) додавали 5N розчин гідроксиду натрію (2,4 мл, 12 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. До реакційної суміші додавали 1N

хлорводневу кислоту (13 мл) і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, і перекристалізовували з метанолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,14 г, 66 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,66 (3H, д, J=1,1 Гц), 3,95 (3H, с), 7,30-7,37 (1H, м), 7,58-7,71 (2H, м), 7,94-8,00 (1H, м).

5 Допоміжний Приклад 85

Одержання 3-(бензилокси)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату



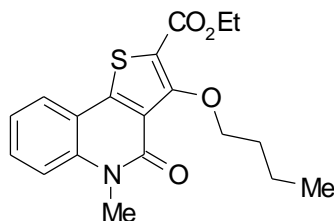
10 До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 82 (1,00 г, 3,30 ммоль) у ДМФ (10 мл) додавали DBU (0,592 мл, 3,96 ммоль) і до одержаного розчину додавали бензилбромід (0,510 мл, 4,29 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. До реакційної суміші додавали етилацетат і воду, і органічний шар відділяли. Водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і 0,5N розчином

15 гідроксиду натрію, фільтрували через Целіт (торгове найменування), потім промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/4-1/2-2/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (980 мг, 75 %).

20 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,36 (3H, т, J=7,2 Гц), 3,78 (3H, с), 4,36 (2H, к, J=7,2 Гц), 5,34 (2H, с), 7,24-7,44 (5H, м), 7,59 (1H, ддд, J=8,6, 7,1, 1,4 Гц), 7,63-7,69 (2H, м), 7,85 (1H, дд, J=7,8, 1,4 Гц).

Допоміжний Приклад 86

Одержання 3-бутокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату



25

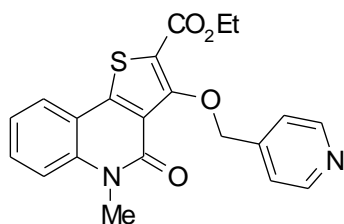
30 До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 82 (1,00 г, 3,30 ммоль) у ДМФ (10 мл) додавали DBU (0,592 мл, 3,96 ммоль) і до одержаного розчину додавали 1-йодбутан (0,488 мл, 4,29 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. До реакційної суміші додавали етилацетат і воду, органічний шар відділяли і водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і 0,5N водним розчином гідроксиду натрію, фільтрували через Целіт (торгове найменування), потім промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової

35 хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/4-1/2-2/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,05 г, 89 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,01 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,42 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,50-1,66 (2H, м), 1,87-1,99 (2H, м), 3,74 (3H, с), 4,28 (2H, т, J=6,6 Гц), 4,39 (2H, к, J=7,2 Гц), 7,27 (1H, ддд, J=8,0, 7,1, 0,9 Гц), 7,40 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,58 (1H, ддд, J=8,6, 7,1, 1,4 Гц), 7,81-7,86 (1H, м).

Допоміжний Приклад 87

40 Одержання етил 5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

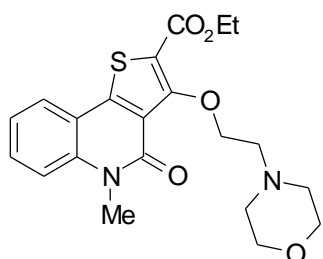


До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 82 (1,00 г, 3,30 ммоль) у ДМФ (20 мл) додавали DBU (1,18 мл, 7,89 ммоль) і до одержаного розчину додавали 4-(хлорметил)піридину гідрохлорид (704 мг, 4,29 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, при 45 °С протягом 2 годин і при 60 °С протягом 18 годин. Додавали DBU (1,18 мл, 7,89 ммоль) і 4-(хлорметил)піридину гідрохлорид (704 мг, 4,29 ммоль), і суміш перемішували при 60 °С протягом 10 годин. До реакційної суміші додавали хлороформ і воду, органічний шар відділяли і водний шар екстрагували хлороформом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетат-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (678 мг, 53 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,35 (3H, т, J=7,2 Гц), 3,77 (3H, с), 4,37 (2H, к, J=7,2 Гц), 5,36 (2H, с), 7,27-7,34 (1H, м), 7,43 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,58-7,65 (3H, м), 7,86 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,61-8,65 (2H, м).

Допоміжний Приклад 88

Одержання етил 5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

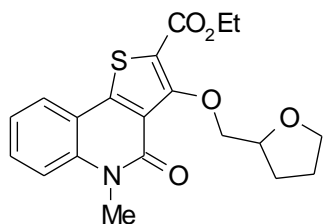


До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 82 (1,00 г, 3,30 ммоль) у ДМФ (20 мл) додавали DBU (1,18 мл, 7,89 ммоль) і до одержаного розчину додавали 4-(2-хлоретил)морфоліну гідрохлорид (798 мг, 4,29 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. До реакційної суміші додавали хлороформ і воду, і органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували хлороформом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізовували з етилацетат-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,16 г, 85 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,41 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,63 (4H, ш т, J=4,7 Гц), 2,96 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,72 (4H, ш т, J=4,7 Гц), 3,74 (3H, с), 4,38 (2H, к, J=7,1 Гц), 4,43 (2H, т, J=5,7 Гц), 7,24-7,31 (1H, м), 7,40 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,58 (1H, ддд, J=8,5, 7,2, 1,5 Гц), 7,81-7,86 (1H, м).

Допоміжний Приклад 89

Одержання етил 5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату



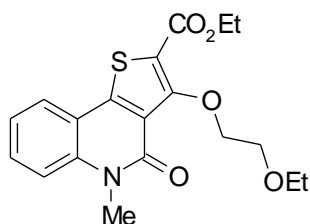
До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 82 (1,00 г, 3,30 ммоль) у ДМФ (20 мл) додавали DBU (0,740 мл, 4,95 ммоль) і до одержаного розчину додавали 2-(бромметил)тетрагідрофуран (90 % вміст) (0,617 мл, 4,9 ммоль). Одержану суміш перемішували при 40 °С протягом 19 годин і

при 80 °С протягом 23 годин, додавали DBU (0,740 мл, 4,95 ммоль) і 2-(бромметил)тетрагідрофуран (90 % вміст) (0,617 мл, 4,9 ммоль), і суміш перемішували при 80 °С протягом 66 годин. До реакційної суміші додавали етилацетат і воду, і органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали 0,5N водним розчином гідроксиду натрію, фільтрували через Целіт (торгове найменування), промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=3/17-2/1) і кристалізували з етилацетат-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (821 мг, 64 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,84-2,19 (4H, м), 3,74 (3H, с), 3,76-3,85 (1H, м), 3,89-3,98 (1H, м), 4,22-4,49 (5H, м), 7,27 (1H, ддд, J=8,0, 7,1, 1,0 Гц), 7,39 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,58 (1H, ддд, J=8,6, 7,1, 1,4 Гц), 7,81-7,86 (1H, м).

Допоміжний Приклад 90

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

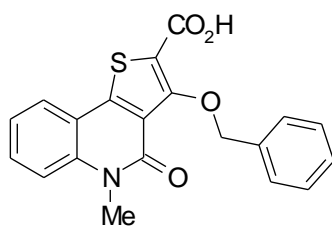


До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 82 (1,00 г, 3,30 ммоль) у ДМФ (20 мл) додавали DBU (1,48 мл, 9,90 ммоль) і до одержаного розчину додавали 1-бром-2-етоксиетан (1,12 мл, 9,93 ммоль). Одержану суміш перемішували при 60 °С протягом 24 годин. До реакційної суміші додавали етилацетат і воду, органічний шар відділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали 0,5N водним розчином гідроксиду натрію, фільтрували через Целіт (торгове найменування), потім промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/4-1/1) і кристалізували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (986 мг, 80 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,19 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,59 (2H, к, J=7,0 Гц), 3,74 (3H, с), 3,93 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,40 (2H, к, J=7,1 Гц), 4,46 (2H, т, J=5,0 Гц), 7,26-7,31 (1H, м), 7,40 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,58 (1H, ддд, J=8,5, 7,2, 1,4 Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,0, 1,4 Гц).

Допоміжний Приклад 91

Одержання 3-(бензилокси)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

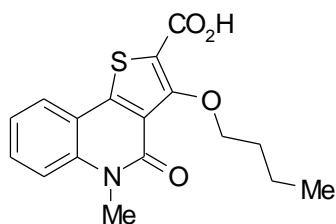


До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 85 (867 мг, 2,20 ммоль) у ТГФ (7 мл) і етанолі (7 мл) додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (0,88 мл, 4,4 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту (5,0 мл) і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали водою і сушили повітрям, одержуючи, вказану в заголовку сполуку (665 мг, 83 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,69 (3H, с), 5,22 (2H, с), 7,30-7,41 (4H, м), 7,57-7,72 (4H, м), 7,98 (1H, д, J=8,1 Гц), 13,31 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 92

Одержання 3-бутокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти



До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 86 (923 мг, 2,57 ммоль) у ТГФ (7 мл) і етанолі (7 мл) додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл, 5,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали 1N

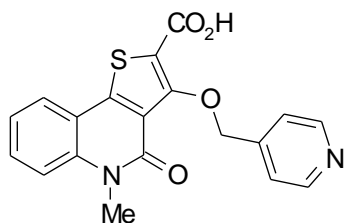
хлорводневу кислоту (6,0 мл) і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали водою і сушили повітрям, одержуючи, вказану в заголовку сполуку (872 мг, кількісний вихід).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,94 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,41-1,55 (2H, м), 1,71-1,82 (2H, м), 3,65

(3H, с), 4,16 (2H, т, J=6,6 Гц), 7,32 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,54-7,70 (2H, м), 7,91-7,98 (1H, м), 13,21 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 93

Одержання 5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти



До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 87 (723 мг, 1,83 ммоль) у ТГФ (6 мл) і етанолі (6 мл) додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (0,74 мл, 3,7 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали 1N

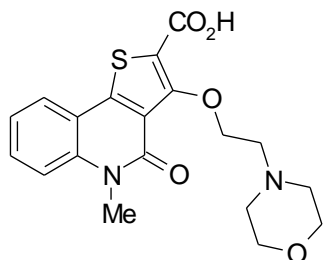
хлорводневу кислоту (3,7 мл) і суміш розбавляли водою. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали водою і сушили повітрям, одержуючи, вказану в заголовку сполуку (424 мг, 63 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,67 (3H, с), 5,28 (2H, с), 7,32-7,38 (1H, м), 7,59-7,72 (4H, м),

7,98 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,59 (2H, дд, J=4,5, 1,5 Гц).

Допоміжний Приклад 94

Одержання 5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти



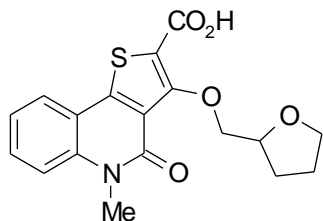
До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 88 (832 мг, 2,00 ммоль) у ТГФ (7 мл) і етанолі (7 мл) додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (0,80 мл, 4,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали 1N

хлорводневу кислоту (4,0 мл) і суміш розбавляли водою, і концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали метанол і суміш концентрували при пониженому тиску, і кристалізували з вода-метанол, одержуючи вказану в заголовку сполуку (477 мг, 61 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,00-3,20 (6H, м), 3,67 (3H, с), 3,84 (4H, ш т, J=4,4 Гц), 4,53

(2H, ш т, J=5,0 Гц), 7,31 (1H, ддд, J=8,0, 6,3, 1,8 Гц), 7,55-7,67 (2H, м), 7,88-7,91 (1H, м).

Допоміжний Приклад 95
Одержання 5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти



5

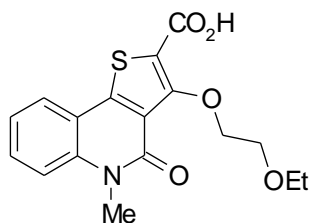
До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 89 (728 мг, 1,88 ммоль) у ТГФ (6 мл) і етанолі (6 мл) додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (0,76 мл, 3,8 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту (3,8 мл) і суміш розбавляли водою, і суміш екстрагували 3 рази хлороформом. Об'єднаний органічний шар промивали водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержану тверду речовину промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (659 мг, 97 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,73-2,04 (4H, м), 3,56-3,78 (2H, м), 3,65 (3H, с), 4,02-4,10 (1H, м), 4,19-4,30 (2H, м), 7,29-7,37 (1H, м), 7,57-7,71 (2H, м), 7,92-7,99 (1H, м), 13,20 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 96

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

20



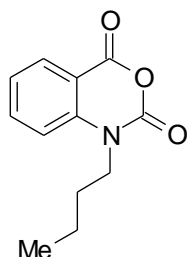
До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 90 (826 мг, 2,20 ммоль) у ТГФ (7 мл) і етанолі (7 мл) додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (0,88 мл, 4,4 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (4,4 мл, 22 ммоль) і суміш перемішували при 50 °C протягом 3,5 годин. Реакційну суміш підкислювали 1N хлорводневою кислотою і розбавляли водою, і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали водою і сушили повітрям, одержуючи, вказану в заголовку сполуку (719 мг, 94 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, т, J=6,9 Гц), 3,44 (2H, к, J=6,9 Гц), 3,66 (3H, с), 3,75 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,33 (2H, т, J=5,0 Гц), 7,33 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,58-7,71 (2H, м), 7,96 (1H, д, J=8,1 Гц), 13,21 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 97

Одержання 1-бутил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-діону

35



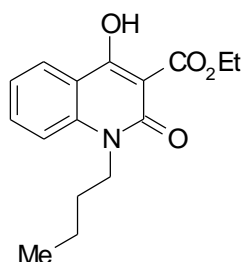
До розчину ізотопового ангідриду (8,16 г, 50,0 ммоль) у ДМФ (100 мл) додавали гідрид натрію (66 % у маслі, 2,00 г, 55 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при тій же

температурі протягом 10 хвилин. До одержаної суміші додавали 1-йодбутан (8,5 мл, 75 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 64 годин. До реакційної суміші додавали льодяну воду і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар двічі промивали водою і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку

5 сполуку (10,5 г), яку використовували для наступної реакції без очищення.
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,01 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,48 (2H, секст., J=7,4 Гц), 1,69-1,81 (2H, м), 4,02-4,10 (2H, м), 7,17 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,25-7,32 (1H, м), 7,75 (1H, ддд, J=8,6, 7,4, 1,7 Гц), 8,16 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц).

Допоміжний Приклад 98

10 Одержання етил 1-бутил-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату



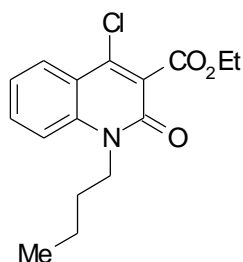
До розчину діетилмалонату (12,0 г, 74,9 ммоль) у ДМФ (70 мл) додавали гідрид натрію (66 % у маслі, 2,00 г, 55 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при тій же температурі протягом 10 хвилин. До одержаної суміші додавали краплями розчин сполуки Допоміжного Прикладу 97 (10,5 г) у ДМФ (20 мл) і суміш перемішували при 120 °C протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали льодяну воду і одержаний водний шар промивали діетиловим етером. Водний шар трохи підкислювали

20 5N хлорводневою кислотою (12 мл) при охолодженні на льоду і екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/9-1/2), одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,96 г, 69 %, 2 стадії) у вигляді твердої речовини.

25 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,99 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,482 (2H, секст, J=7,4 Гц), 1,485 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,64-1,76 (2H, м), 4,17-4,26 (2H, м), 4,50 (2H, к, J=7,1 Гц), 7,20-7,26 (1H, м), 7,29 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,66 (1H, ддд, J=8,6, 7,4, 1,6 Гц), 8,18 (1H, дд, J=8,3, 1,6 Гц), 14,20 (1H, с).

Допоміжний Приклад 99

Одержання етил 1-бутил-4-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату



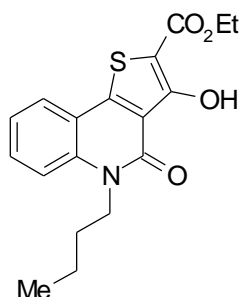
30 Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 98 (9,73 г, 33,6 ммоль) і оксихлориду фосфору (4,7 мл, 50 ммоль) перемішували при 110 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і додавали льодяну воду і етилацетат. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і водою (двічі), і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/9-1/3) і об'єднували фракції, що містять цільовий продукт, і промивали 1N розчином гідроксиду натрію і водою (двічі). Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при

40 пониженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетат-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,07 г, 59 %).

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,00 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,42 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,42-1,56 (2H, м), 1,67-1,79 (2H, м), 4,23-4,31 (2H, м), 4,47 (2H, к, J=7,2 Гц), 7,33 (1H, ддд, J=8,1, 7,2, 0,9 Гц), 7,37-7,41 (1H, м), 7,66 (1H, ддд, J=8,7, 7,2, 1,4 Гц), 8,07 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц).

Допоміжний Приклад 100

Одержання етил 5-бутил-3-гідрокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату



5 20 % розчин (16,0 г, 47 ммоль) етоксиду натрію в етанолі розбавляли етанолом (45 мл), до одержаного розчину додавали етилтіогліколят (6,2 мл, 55 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До цієї суміші додавали сполуку Допоміжного Прикладу 99 (7,21 г, 23,4 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш нейтралізували льодяною водою і 2N хлорводневою кислотою (25 мл)

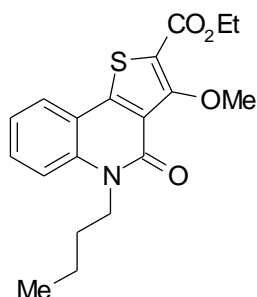
10 при охолодженні на льоду, і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар двічі промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетат-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,44 г, 80 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,02 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,42 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,44-1,58 (2H, м), 1,71-1,83 (2H, м), 4,29-4,36 (2H, м), 4,41 (2H, к, J=7,2 Гц), 7,32 (1H, ддд, J=8,0, 7,2, 0,9 Гц), 7,43-7,48 (1H, м), 7,61 (1H, ддд, J=8,6, 7,3, 1,6 Гц), 7,81-7,86 (1H, м), 10,81 (1H, с).

15

Допоміжний Приклад 101

Одержання етил 5-бутил-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату



20

До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 100 (3,11 г, 9,00 ммоль) у ДМФ (30 мл) додавали DBU (1,62 мл, 10,8 ммоль) і до одержаного розчину додавали йодметан (1,12 мл, 18,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, додавали воду і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і

25 0,5N водним розчином гідроксиду натрію, фільтрували через Целіт (торгове найменування), потім двічі промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/4-1/1) і перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,03 г, 32 %).

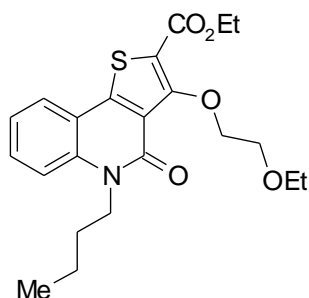
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,01 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,40-1,60 (2H, м), 1,42 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,69-1,81 (2H, м), 4,14 (3H, с), 4,28-4,36 (2H, м), 4,40 (2H, к, J=7,2 Гц), 7,22-7,29 (1H, м), 7,39 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,57 (1H, ддд, J=8,5, 7,1, 1,4 Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,0, 1,4 Гц).

30

Допоміжний Приклад 102

Одержання етил 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

35

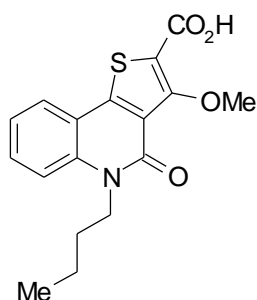


До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 100 (1,14 г, 3,30 ммоль) у ДМФ (20 мл) додавали DBU (1,48 мл, 9,90 ммоль) і до одержаного розчину додавали 1-бром-2-етоксиетан (1,12 мл, 9,93 ммоль). Одержану суміш перемішували при 60 °С протягом 30 годин і до реакційної суміші додавали етилацетат і воду. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали 0,5N водним розчином гідроксиду натрію і водою, і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/4-1/2), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,28 г, 93 %) у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,01 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,18 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,42 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,43-1,57 (2H, м), 1,65-1,79 (2H, м), 3,58 (2H, к, J=7,0 Гц), 3,92 (2H, дд, J=5,6, 4,7 Гц), 4,30 (2H, ш т, J=7,8 Гц), 4,39 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,47 (2H, т, J=5,1 Гц), 7,21-7,28 (1H, м), 7,37 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,56 (1H, ддд, J=8,5, 7,1, 1,4 Гц), 7,83 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц).

Допоміжний Приклад 103

Одержання 5-бутил-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

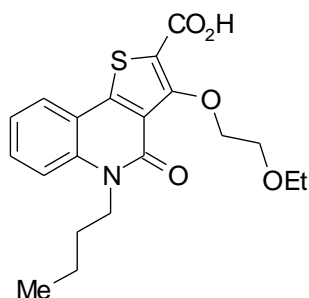


До суспензії сполуки Допоміжного Прикладу 101 (1,81 г, 5,04 ммоль) у ТГФ (15 мл) і етанолі (15 мл) додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (2,0 мл, 10 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували на льоду, додавали 1N хлорводневу кислоту (15 мл) і етилацетат, і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, і промивали водою і етилацетатом, одержуючи тверду речовину. Фільтрат відокремлювали і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок і одержану раніше тверду речовину об'єднували і суміш перекристалізовували з метанол-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,43 г, 86 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 0,95 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,43 (2H, секст, J=7,3 Гц), 1,56-1,68 (2H, м), 3,95 (3H, с), 4,29 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,29-7,36 (1H, м), 7,60-7,71 (2H, м), 7,95-8,00 (1H, м).

Допоміжний Приклад 104

Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

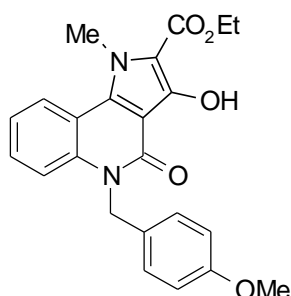


До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 102 (1,16 г, 2,78 ммоль) у ТГФ (9 мл) і етанол (9 мл) додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (1,12 мл, 5,6 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, додавали 5N водний розчин гідроксиду натрію (4,48 мл, 22 ммоль) і суміш перемішували при 50 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш підкислювали 1N хлорводневою кислотою і двічі екстрагували хлороформом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетат-діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (965 мг, 89 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 0,95 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,02 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (2H, секст, J=7,3 Гц), 1,56-1,68 (2H, м), 3,43 (2H, к, J=7,0 Гц), 3,74 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,24-4,40 (2H, м), 4,30 (2H, т, J=5,0 Гц), 7,32 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,59-7,71 (2H, м), 7,97 (1H, д, J=7,5 Гц), 13,20 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 105

Одержання 3-гідрокси-5-(4-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксилату



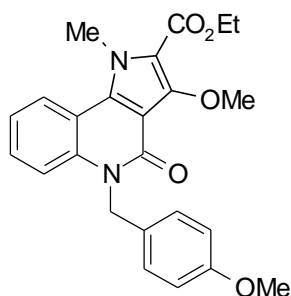
За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 25, етил 4-[(2-етокси-2-оксоетил)(метил)аміно]-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилат (14,7 г, 63 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 10 (19,2 г, 51,6 ммоль).

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 26, вказану в заголовку сполуку (10,35 г, 49 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із етил 4-[(2-етокси-2-оксоетил)(метил)аміно]-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату (14,73 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,33 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,69 (3H, с), 4,27 (3H, с), 4,34 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,47 (2H, с), 6,86 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,27-7,30 (1H, м), 7,48 (2H, д, J=3,3 Гц), 8,32 (1H, д, J=8,1 Гц), 9,10 (1H, с).

Допоміжний Приклад 106

Одержання 3-метокси-5-(4-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксилату

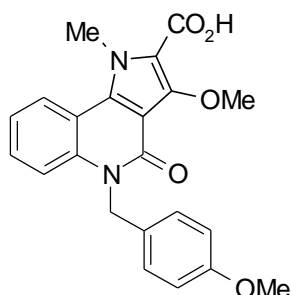


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (6,51 г, 61 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 105 (10,4 г, 25,5 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,69 (3H, с), 3,94 (3H, с), 4,26 (3H, с), 4,34 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,51 (2H, ш с), 6,86 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,15 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,25-7,31 (1H, м), 7,47 (2H, д, J=3,6 Гц), 8,34 (1H, д, J=8,1 Гц).

Допоміжний Приклад 107

Одержання 3-метокси-5-(4-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

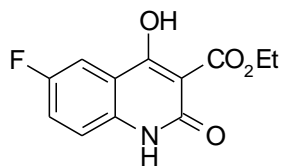


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 28, вказану в заголовку сполуку (5,67 г, 96 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 106 (6,50 г, 15,5 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,70 (3H, с), 3,94 (3H, с), 4,28 (3H, с), 5,51 (2H, ш с), 6,86 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,15 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,25-7,30 (1H, м), 7,46 (2H, д, J=3,9 Гц), 8,34 (1H, д, J=8,4 Гц), 12,90 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 110

Одержання етил 6-фтор-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату

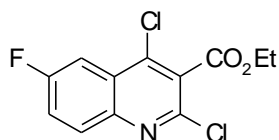


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку (8,60 г, 56 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із етил 2-аміно-5-фторбензоату (10,3 г, 61,0 ммоль), діетилмалонату (9,2 мл, 61,0 ммоль), 20 % розчину (21,0 г, 61,0 ммоль) етоксиду натрію в етанолі і етанолу (70 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,52 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,54 (2H, к, J=7,1 Гц), 7,20-7,29 (1H, м), 7,31-7,42 (1H, м), 7,75 (1H, дд, J=8,6, 2,7 Гц), 11,02 (1H, ш с), 14,31 (1H, с).

Допоміжний Приклад 111

Одержання етил 2,4-дихлор-6-фторхінолін-3-карбоксилату

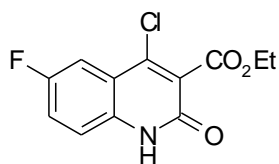


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 2, вказану в заголовку сполуку (2,2 г, 96 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки

Допоміжного Прикладу 110 (2,0 г, 7,8 ммоль) і оксихлориду фосфору (9,0 мл).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,46 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,54 (2H, к, J=7,2 Гц), 7,54-7,68 (1H, м), 7,86 (1H, дд, J=9,1, 2,8 Гц), 8,07 (1H, дд, J=9,2, 5,2 Гц).

Допоміжний Приклад 112

Одержання етил 4-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату

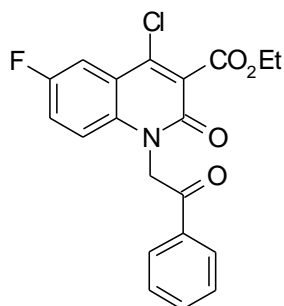


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку (1,6 г, 79 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки

Допоміжного Прикладу 111 (2,2 г, 7,5 ммоль), ацетату натрію (615 мг, 7,5 ммоль) і оцтової кислоти (20 мл).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,40-1,51 (3H, м), 4,46-4,57 (2H, м), 7,36-7,46 (2H, м), 7,69 (1H, дд, J=9,1, 1,9 Гц), 12,36 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 113

Одержання етил 4-хлор-6-фтор-2-оксо-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату

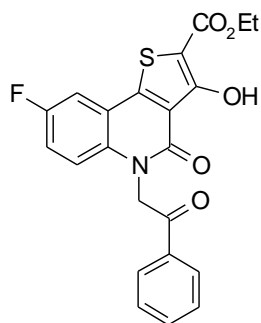


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 4, вказану в заголовку сполуку (1,3 г, 57 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки

Допоміжного Прикладу 112 (1,6 г, 5,9 ммоль), гідриду натрію (60 % у маслі, 248 мг, 6,2 ммоль), фенацилброміду (1,3 г, 6,5 ммоль) і ДМФ (20 мл).
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,47 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,79 (2H, с), 7,00 (1H, дд, J=9,3, 4,2 Гц), 7,27-7,38 (1H, м), 7,49-7,61 (2H, м), 7,63-7,73 (1H, м), 7,80 (1H, дд, J=9,1, 2,8 Гц), 8,02-8,12 (2H, м).

Допоміжний Приклад 114

Одержання етил 8-фтор-3-гідрокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

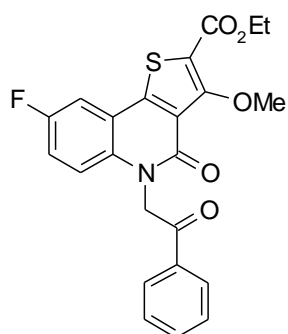


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку (1,3 г, 94 %) одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 113 (1,3 г, 3,3 ммоль), 20 % розчину (2,3 г, 6,7 ммоль) етоксиду натрію в етанолі, етилтіогліколяту (0,97 г, 8,0 ммоль) і етанолу (14 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,32 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,32 (2H, к, J=7,2 Гц), 6,02 (2H, с), 7,47-7,58 (1H, м), 7,59-7,70 (3H, м), 7,72-7,82 (1H, м), 8,00 (1H, дд, J=8,7, 2,8 Гц), 8,11-8,21 (2H, м), 10,52 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 115

Одержання етил 8-фтор-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

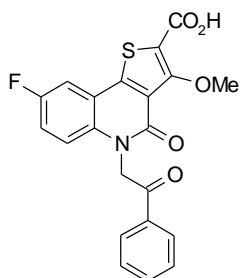


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку (880 мг, 65 %) одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 114 (1,3 г, 3,1 ммоль), йодметану (0,31 мл, 5,0 ммоль), DBU (0,75 мл, 5,0 ммоль) і ДМФ (40 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,43 (3H, т, J=7,5 Гц), 4,12 (3H, с), 4,42 (2H, к, J=7,2 Гц), 5,84 (2H, с), 6,98 (1H, дд, J=9,3, 4,2 Гц), 7,16-7,25 (1H, м), 7,49-7,60 (3H, м), 7,64-7,72 (1H, м), 8,03-8,15 (2H, м).

Допоміжний Приклад 116

Одержання 8-фтор-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

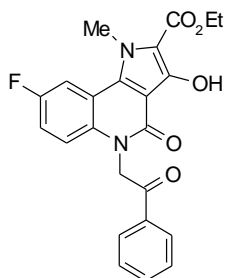


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (602 мг, 73 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 115 (880 мг, 2,0 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (5,7 мл), етанолу (32 мл) і ТГФ (9,1 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,92 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,39-7,60 (2H, м), 7,60-7,69 (2H, м), 7,72-7,81 (1H, м), 7,91-8,01 (1H, м), 8,12-8,23 (2H, м).

Допоміжний Приклад 117

5 Одержання етил 8-фтор-3-гідрокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату

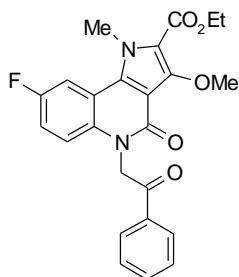


10 За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (4,1 г, 83 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 113 (4,6 г, 12 ммоль), гідрохлориду етилового естеру саркозину (4,5 г, 30 ммоль), триетиламіну (6,0 мл, 43 ммоль), етанолу (35 мл), 20 % розчину (3,4 г, 9,9 ммоль) етоксиду натрію в етанолі і етанолу (35 мл).

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,33 (3H, т, J=8,9 Гц), 4,26-4,42 (5H, м), 5,94 (2H, с), 7,33-7,50 (2H, м), 7,58-7,69 (2H, м), 7,71-7,80 (1H, м), 8,03-8,23 (3H, м), 9,01 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 118

Одержання етил 8-фтор-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксилату



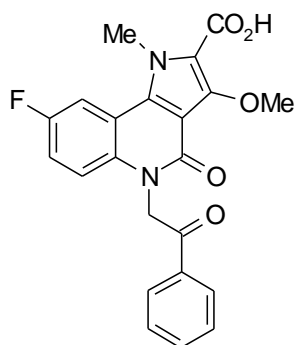
20

Розчин сполуки Допоміжного Прикладу 117 (3,4 г, 8,0 ммоль), диметилсірчаної кислоти (1,1 мл, 12 ммоль) і DBU (2,4 мл, 16 ммоль) у ДМФ (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. До реакційної суміші додавали диметилсірчану кислоту (1,1 мл, 12 ммоль) і DBU (2,4 мл, 16 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Потім додавали диметилсірчану кислоту (0,75 мл, 8,0 ммоль) і DBU (1,8 мл, 11 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 годин і розбавляли водою, і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,8 г, 80 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

30 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,88 (3H, с), 4,21-4,42 (5H, м), 5,96 (2H, с), 7,28-7,51 (2H, м), 7,55-7,69 (2H, м), 7,71-7,81 (1H, м), 7,98-8,39 (3H, м).

Допоміжний Приклад 119

35 Одержання 8-фтор-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбонової кислоти

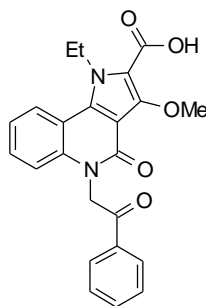


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (2,4 г, 90 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 118 (2,8 г, 6,4 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,85 (3H, с), 4,30 (3H, с), 5,95 (2H, с), 7,19-7,49 (2H, м), 7,53-7,69 (2H, м), 7,70-7,82 (1H, м), 7,97-8,26 (3H, м).

Допоміжний Приклад 120

Одержання 1-етил-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбонової кислоти



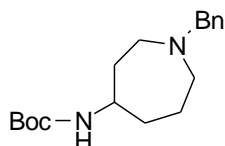
Розчин сполуки Допоміжного Прикладу 4 (1,0 г, 2,7 ммоль), гідрохлориду етилового естеру N-етилгліцину (499 мг, 3,0 ммоль) і триетиламіну (3,8 мл, 27 ммоль) у 1-бутанолі (10 мл) нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 6 годин. Додавали гідрохлорид етилового естеру N-етилгліцину (499 мг, 3,0 ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 17 годин. Додавали гідрохлорид етилового естеру N-етилгліцину (499 мг, 3,0 ммоль) і триетиламін (0,41 мл, 3,0 ммоль), і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 6 годин, і додавали гідрохлорид етилового естеру N-етилгліцину (499 мг, 3,0 ммоль) і триетиламін (0,41 мл, 3,0 ммоль), і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 6 годин. До реакційної суміші додавали воду і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску. Суміш одержаної твердої речовини, 20 % розчин (777 мг, 2,3 ммоль) етоксиду натрію в етанолі і етанолу (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Додавали 20 % розчин (777 мг, 2,3 ммоль) етоксиду натрію в етанолі і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою, нейтралізували 5N хлорводневою кислотою і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали водою, сушили при пониженому тиску і перекристалізовували з ДМФ-діетиловий етер. До розчину одержаної твердої речовини і DBU (0,19 мл, 1,3 ммоль) у ДМФ (8,0 мл) додавали диметилсірчану кислоту (0,092 мл, 0,97 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Потім додавали DBU (0,19 мл, 1,3 ммоль) і диметилсірчану кислоту (0,092 мл, 0,97 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, і розбавляли водою. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації, одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску. Суміш розчину одержаної твердої речовини і 8N розчину гідроксиду натрію (1,4 мл) у ТГФ (2,3 мл)-етанол (8,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Додавали 8N розчин гідроксиду натрію (0,70 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. Потім додавали 8N розчин гідроксиду натрію (0,14 мл) і суміш перемішували при

кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою і концентрували при пониженому тиску, і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (180 мг, 16 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,51 (3H, т, J=6,5 Гц), 3,86 (3H, с), 4,85 (2H, к, J=7,0 Гц), 5,97 (2H, с), 7,27-7,43 (2H, м), 7,44-7,54 (1H, м), 7,58-7,69 (2H, м), 7,71-7,83 (1H, м), 8,01-8,45 (3H, м), 12,89 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 121

Одержання трет-бутил (1-бензилазепан-4-іл)карбамату

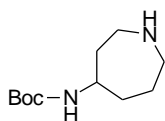


До розчину 1-бензилазепан-4-аміну (400 мг, 2,0 ммоль) і триетиламіну (0,82 мл, 5,9 ммоль) у ТГФ (5,0 мл) додавали ди-трет-бутил дикарбонат (591 мг, 2,7 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносиликагелі (елюат; етилацетат/гексан=10/90-100/0), одержуючи вказану в заголовку сполуку (447 мг, кільк.) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,45 (9H, с), 1,53-1,77 (5H, м), 1,78-1,93 (1H, м), 2,37-2,58 (2H, м), 2,61-2,83 (2H, м), 3,61 (2H, с), 3,73-4,00 (1H, м), 4,92-5,27 (1H, м), 7,07-7,44 (5H, м).

Допоміжний Приклад 122

Одержання трет-бутил азепан-4-ілкарбамату

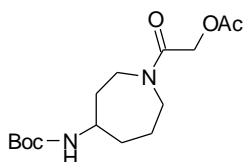


Розчин сполуки Допоміжного Прикладу 121 (447 мг, 1,5 ммоль) і паладію на вугіллі (65 мг) в етанолі (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 годин в атмосфері водню. Паладій на вугіллі відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у метанолі (10 мл), додавали паладій на вугіллі (120 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 годин в атмосфері водню. Паладій на вугіллі відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (315 мг, кільк.) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,34-1,76 (13H, м), 1,78-2,07 (2H, м), 2,39-2,70 (1H, м), 2,71-3,04 (4H, м), 3,66-3,94 (1H, м), 4,60-5,01 (1H, м).

Допоміжний Приклад 123

Одержання 2-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]азепан-1-іл}-2-оксоетилацетату

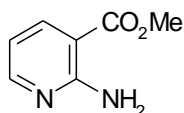


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 544, вказану в заголовку сполуку (220 мг, 96 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 122 (157 мг, 0,73 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,37-1,55 (11H, м), 1,61-2,00 (4H, м), 2,07-2,23 (4H, м), 3,21-3,77 (4H, м), 4,35-4,59 (1H, м), 4,59-4,81 (2H, м).

Допоміжний Приклад 124

Одержання метил 2-амінопіридин-3-карбоксилату

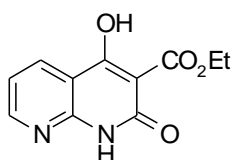


- 5 До розчину 2-амінопіридин-3-карбонової кислоти (4,3 г, 31 ммоль) у метанолі (62 мл) додавали краплями сірчану кислоту (31 мл) при охолодженні на льоду і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 15 годин і нейтралізували бікарбонатом натрію при охолодженні на льоду. Реакційну суміш двічі екстрагували етилацетатом і екстракти об'єднували, і промивали насиченим сольовим розчином. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,3 г, 90 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3,89 (3H, с), 6,38 (2H, ш с), 6,63 (1H, дд, J=7,8, 4,8 Гц), 8,13 (1H, дд, J=7,7, 1,9 Гц), 8,22 (1H, дд, J=4,7, 1,9 Гц).

- 15 Допоміжний Приклад 125

Одержання етил 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилату

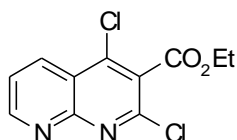


- 20 За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку (2,6 г, 53 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-червоного кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 124 (3,1 г, 21 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,30 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,32 (2H, к, J=7,1 Гц), 7,27 (1H, дд, J=7,9, 4,7 Гц), 8,22-8,38 (1H, м), 8,60 (1H, дд, J=4,6, 1,8 Гц), 11,86 (1H, с), 13,29 (1H, ш с).

- 25 Допоміжний Приклад 126

Одержання етил 2,4-дихлор-1,8-нафтиридин-3-карбоксилату

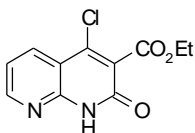


- 30 За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 2, вказану в заголовку сполуку (2,3 г, 77 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 125 (2,6 г, 11 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,47 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,56 (2H, к, J=7,2 Гц), 7,67 (1H, дд, J=8,4, 4,2 Гц), 8,62 (1H, дд, J=8,3, 1,9 Гц), 9,21 (1H, дд, J=4,2, 1,9 Гц).

- 35 Допоміжний Приклад 127

Одержання етил 4-хлор-2-оксо-1,2-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилату

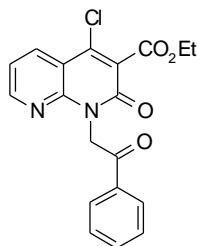


- 40 За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку (1,5 г, 71 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 126 (2,2 г, 8,3 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,31 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,37 (2H, к, J=7,1 Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,1, 4,7 Гц), 8,33 (1H, дд, J=8,1, 1,7 Гц), 8,69 (1H, дд, J=4,7, 1,7 Гц), 12,88 (1H, ш с).

- 45 Допоміжний Приклад 128

Одержання етил 4-хлор-2-оксо-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1,2-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилату



5

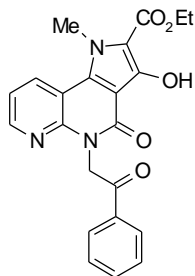
За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 4, вказану в заголовку сполуку (1,1 г, 51 %) одержували у вигляді блідо-жовтого масла із сполуки Допоміжного Прикладу 127 (1,5 г, 5,7 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,48 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,98 (2H, с), 7,27-7,33 (1H, м), 7,48-7,58 (2H, м), 7,59-7,69 (1H, м), 8,02-8,12 (2H, м), 8,36 (1H, дд, J=8,0, 1,8 Гц), 8,54 (1H, дд, J=4,7, 1,7 Гц).

Допоміжний Приклад 129

Одержання 3-гідрокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с][1,8]нафтиридин-2-карбоксилату

15



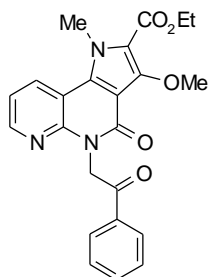
За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 33, вказану в заголовку сполуку (653 мг, 55 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 128 (1,1 г, 2,9 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,45 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,36 (3H, с), 4,46 (2H, к, J=7,2 Гц), 6,00 (2H, с), 7,20 (1H, дд, J=7,9, 4,7 Гц), 7,45-7,58 (2H, м), 7,58-7,69 (1H, м), 8,02-8,15 (2H, м), 8,33-8,51 (2H, м), 8,70 (1H, с).

Допоміжний Приклад 130

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с][1,8]нафтиридин-2-карбоксилату

25



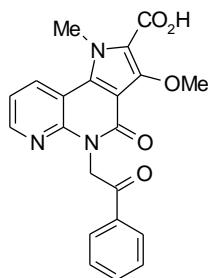
За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 115, вказану в заголовку сполуку (420 мг, 79 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 129 (512 мг, 1,3 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,35 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,91 (3H, с), 4,24-4,44 (5H, м), 5,97 (2H, с), 7,36 (1H, дд, J=8,1, 4,5 Гц), 7,55-7,69 (2H, м), 7,68-7,82 (1H, м), 8,06-8,24 (2H, м), 8,46 (1H, дд, J=4,6, 1,4 Гц), 8,75 (1H, дд, J=8,1, 1,5 Гц).

35

Допоміжний Приклад 131

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с][1,8]нафтиридин-2-карбонової кислоти



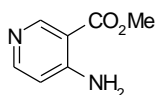
5

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (264 мг, 75 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 130 (380 мг, 0,91 ммоль).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,90 (3H, с), 4,32 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,35 (1H, дд, J=8,1, 4,7 Гц), 7,54-7,68 (2H, м), 7,69-7,81 (1H, м), 8,03-8,27 (2H, м), 8,33-8,56 (1H, м), 8,75 (1H, д, J=7,2 Гц), 13,04 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 132

Одержання метил 4-амінопіридин-3-карбоксилату



15

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 124, вказану в заголовку сполуку (4,9 г, 89 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із 4-амінопіридин-3-карбонової кислоти (5,0 г, 36 ммоль), сірчаної кислоти (36 мл) і метанолу (72 мл).

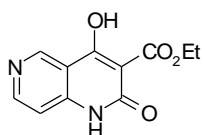
20

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3,91 (3H, с), 6,20 (2H, ш с), 6,51 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,20 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,90 (1H, с).

Допоміжний Приклад 133

Одержання етил 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксилату

25



30

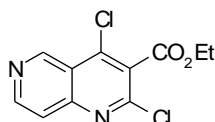
За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку (3,5 г, 49 %) одержували у вигляді блідо-жовтого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 132 (4,7 г, 31 ммоль).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,28 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,26 (2H, к, J=7,0 Гц), 7,20 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,50 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,92-9,09 (1H, м), 11,66 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 134

Одержання етил 2,4-дихлор-1,6-нафтиридин-3-карбоксилату

35



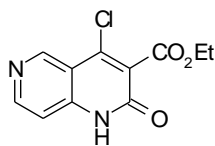
40

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 2, вказану в заголовку сполуку (2,7 г, 66 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 133 (3,5 г, 15 ммоль).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,47 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,56 (2H, к, J=7,1 Гц), 7,87 (1H, дд, J=5,9, 0,8 Гц), 8,92 (1H, д, J=5,9 Гц), 9,66 (1H, д, J=0,9 Гц).

Допоміжний Приклад 135

Одержання етил 4-хлор-2-оксо-1,2-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксилату



5

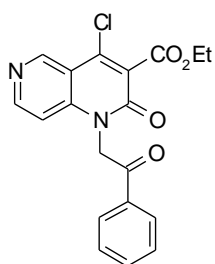
За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку (733 мг, 30 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 134 (2,6 г, 9,7 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,31 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,36 (2H, к, J=7,1 Гц), 7,29 (1H, д, J=5,7 Гц), 8,63 (1H, д, J=5,7 Гц), 9,06 (1H, с), 12,72 (1H, ш с).

10

Допоміжний Приклад 136

Одержання етил 4-хлор-2-оксо-1-(2-оксо-2-фенілетил)-1,2-дигідро-1,6-нафтиридин-3-карбоксилату



15

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 4, вказану в заголовку сполуку (344 мг, 33 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 135 (710 мг, 2,8 ммоль).

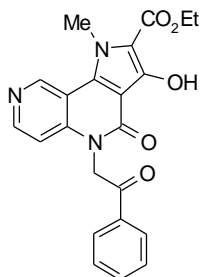
20

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,42 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,48 (2H, к, J=7,2 Гц), 5,73 (2H, с), 6,86 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,49-7,63 (2H, м), 7,64-7,79 (1H, м), 7,95-8,19 (2H, м), 8,64 (1H, ш с), 9,30 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 137

Одержання 3-гідрокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c][1,6]нафтиридин-2-карбоксилату

25



30

Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 136 (574 мг, 1,6 ммоль), гідрохлориду етилового естеру саркозину (286 мг, 1,9 ммоль), триетиламіну (0,65 мл, 4,7 ммоль) і етанолу (29 мл) нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Потім додавали гідрохлорид етилового естеру саркозину (286 мг, 1,9 ммоль) і триетиламін (0,43 мл, 3,1 ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 5,5 годин. Додавали гідрохлорид етилового естеру саркозину (286 мг, 1,9 ммоль) і триетиламін (0,65 мл, 4,7 ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 46 годин. Додавали триетиламін (0,65 мл, 4,7 ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Додавали триетиламін (0,65 мл, 4,7 ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 64 годин. Потім додавали триетиламін (0,65 мл, 4,7 ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім додавали триетиламін (0,65 мл, 4,7 ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали

35

40

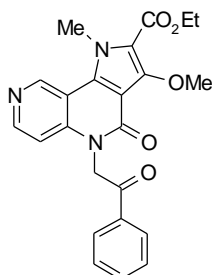
воду і суміш підкислювали 20 % водним розчином лимонної кислоти і перемішували протягом 30 хвилин при охолодженні на льоду. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації, одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску. Тверду речовину промивали сумішшю розчинників етилацетат-гексан і гексан, одержуючи вказану в заголовку

5 сполуку (485 мг, 77 %) у вигляді блідо-коричневого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,34 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,27-4,43 (5H, м), 5,91 (2H, с), 7,42 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,58-7,69 (2H, м), 7,71-7,82 (1H, м), 8,08-8,23 (2H, м), 8,50 (1H, д, J=5,9 Гц), 9,07 (1H, ш с), 9,49 (1H, с).

Допоміжний Приклад 138

10 Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло [3,2-с][1,6]нафтиридин-2-карбоксилату



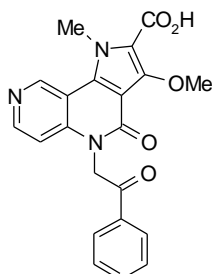
15 За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 115, вказану в заголовку сполуку (313 мг, 64 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 137 (471 мг, 1,2 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35 (3H, т, J=6,0 Гц), 3,88 (3H, с), 4,28-4,40 (5H, м), 5,94 (2H, с), 7,43 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,59-7,69 (2H, м), 7,72-7,82 (1H, м), 8,11-8,22 (2H, м), 8,51 (1H, д, J=6,0 Гц), 9,52 (1H, с).

20

Допоміжний Приклад 139

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло [3,2-с][1,6]нафтиридин-2-карбонової кислоти



25

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, вказану в заголовку сполуку (259 мг, 92 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 138 (301 мг, 0,72 ммоль).

30 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,87 (3H, с), 4,36 (3H, с), 5,94 (2H, с), 7,42 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,57-7,70 (2H, м), 7,71-7,83 (1H, м), 8,07-8,26 (2H, м), 8,49 (1H, д, J=5,9 Гц), 9,51 (1H, с), 13,01 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 140

35 Одержання етил 6-етил-3-гідрокси-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 40, вказану в заголовку сполуку (4,87 г, 85 %) одержували у вигляді коричневого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 38 (5,00 г, 21,8 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,18 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,30 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,39-2,49 (2H, м), 3,73 (3H, с), 4,29 (2H, к, J=7,1 Гц), 6,25 (1H, с), 8,87 (1H, ш с), 10,81 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 141

Одержання етил 6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

10

Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 140 (200 мг, 0,757 ммоль), карбонату цезію (271 мг, 0,832 ммоль), 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату (0,109 мл, 0,757 ммоль), диметилсульфоксиду (2,0 мл) і ДМФ (2,0 мл) перемішували при 60 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і діізопропіловим етером, і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (161 мг, 61 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,27 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,51-2,56 (2H, м), 3,79 (3H, с), 4,24 (2H, к, J=7,0 Гц), 4,97 (2H, к, J=9,3 Гц), 6,38 (1H, с), 11,06 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 142

Одержання етил 6-етил-5-(3-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

25

Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 141 (500 мг, 1,44 ммоль), трет-бутоксиду натрію (180 мг, 1,87 ммоль), броміду літію (250 мг, 2,88 ммоль), 1-(хлорметил)-3-метоксибензолу (0,313 мл, 2,16 ммоль), DME (8,0 мл) і ДМФ (2,0 мл) перемішували при 60 °С протягом 13 годин. До реакційної суміші додавали воду (50 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=3/97-70/30), одержуючи вказану в заголовку сполуку (508 мг, 76 %) у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,14-1,36 (6H, м), 2,60 (2H, к, J=7,2 Гц), 3,70 (3H, с), 3,85 (3H, с), 4,26 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,89 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,28 (2H, ш с), 6,44-6,67 (3H, м), 6,74-6,95 (1H, м), 7,22 (1H, т, J=7,9 Гц).

Допоміжний Приклад 143

Одержання 6-етил-5-(3-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

40

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 49, вказану в заголовку сполуку (333 мг, 66 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 142 (508 мг, 1,09 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,60 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,70 (3H, с), 3,85 (3H, с), 4,87 (2H, к, J=9,4 Гц), 5,30 (2H, ш с), 6,43-6,67 (3H, м), 6,81 (1H, дд, J=7,9, 2,3 Гц), 7,22 (1H, т, J=7,9 Гц), 12,70 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 144

Одержання етил 5-бензил-6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 142, вказану в заголовку сполуку (312 мг, 62 %) одержували у вигляді жовтого масла із сполуки Допоміжного Прикладу 141 (400 мг, 1,16 ммоль) і бензилброміду (0,207 мл, 1,74 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,16 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,61 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,85 (3H, с), 4,26 (2H, к, J=7,1 Гц), 4,89 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,34 (2H, ш с), 6,54 (1H, с), 7,03-7,09 (2H, м), 7,20-7,27 (1H, м), 7,28-7,36 (2H, м).

Допоміжний Приклад 145

Одержання 5-бензил-6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 49, вказану в заголовку сполуку (213 мг, 73 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 144 (312 мг, 0,715 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,16 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,60 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,85 (3H, с), 4,87 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,34 (2H, ш с), 6,52 (1H, с), 7,01-7,10 (2H, м), 7,17-7,39 (3H, м), 12,73 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 146

Одержання етил 5-(2,5-диметоксибензил)-6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

- За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 142, вказану в заголовку сполуку (121 мг, 21 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 141 (400 мг, 1,16 ммоль) і 2-(хлорметил)-1,4-диметоксибензолу (325 мг, 1,74 ммоль).
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,53-2,61 (2H, м), 3,56 (3H, с), 3,83 (3H, с), 3,86 (3H, с), 4,26 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,87 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,19 (2H, ш с), 5,93 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,58 (1H, с), 6,79 (1H, дд, J=8,9, 3,0 Гц), 6,97 (1H, д, J=8,9 Гц).
 Допоміжний Приклад 147
 Одержання 5-(2,5-диметоксибензил)-6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти
- 15 За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 49, вказану в заголовку сполуку (82,7 мг, 72 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 146 (121 мг, 0,244 ммоль).
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,52-2,60 (2H, м), 3,56 (3H, с), 3,83 (3H, с), 3,86 (3H, с), 4,85 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,19 (2H, ш с), 5,92 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,56 (1H, с), 6,79 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц), 6,97 (1H, д, J=9,0 Гц), 12,74 (1H, ш с).
 Допоміжний Приклад 148
 Одержання етил 4-хлор-6-етил-1-[2-(3-метоксифеніл)-2-оксоетил]-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату
- 25
- 30 За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 142, вказану в заголовку сполуку (879 мг, 53 %) одержували у вигляді жовтого масла із сполуки Допоміжного Прикладу 38 (1,00 г, 4,35 ммоль) і 2-бром-1-(3-метоксифеніл)етанону (1,99 г, 8,71 ммоль).
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,13 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,24 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,61 (2H, к, J=7,4 Гц), 3,85 (3H, с), 4,25 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,60 (2H, с), 6,44 (1H, с), 7,28-7,35 (1H, м), 7,48-7,59 (2H, м), 7,66-7,74 (1H, м).
 Допоміжний Приклад 149
 Одержання етил 6-етил-3-гідрокси-5-[2-(3-метоксифеніл)-2-оксоетил]-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату
- 35

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 40, вказану в заголовку сполуку (526 мг, 55 %) одержували у вигляді зеленого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 148 (879 мг, 2,33 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,18 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,31 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,52-2,61 (2H, м), 3,80 (3H, с), 3,85 (3H, с), 4,30 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,54 (2H, с), 6,43 (1H, с), 7,26-7,36 (1H, м), 7,48-7,60 (2H, м), 7,68-7,76 (1H, м), 8,89 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 150

Одержання етил 6-етил-5-[2-(3-метоксифеніл)-2-оксоетил]-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 149 (470 мг, 1,14 ммоль), карбонату цезію (446 мг, 1,37 ммоль), 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату (0,197 мл, 1,37 ммоль) і ДМФ (4,7 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою, діізопропіловим етером і етанолом, і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (423 мг, 75 %) у вигляді зеленого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,28 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,59 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,83-3,90 (6H, м), 4,26 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,83 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,61 (2H, с), 6,55 (1H, с), 7,27-7,34 (1H, м), 7,48-7,61 (2H, м), 7,68-7,76 (1H, м).

Допоміжний Приклад 151

Одержання етил 6-етил-5-[2-(3-метоксифеніл)-2-оксоетил]-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 49, вказану в заголовку сполуку (300 мг, 86 %) одержували у вигляді коричневого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 150 (370 мг, 0,748 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,58 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,83-3,91 (6H, м), 4,82 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,60 (2H, с), 6,54 (1H, с), 7,26-7,37 (1H, м), 7,47-7,62 (2H, м), 7,67-7,83 (1H, м), 12,70 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 152

5 Одержання етил 4-хлор-1-[2-(3-хлорфеніл)-2-оксоетил]-6-етил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату

10 За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 142, вказану в заголовку сполуку (486 мг, 29 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 38 (1,50 г, 6,53 ммоль) і 2-бром-1-(3-хлорфеніл)етанону (2,02 г, 8,65 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,14 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,24 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,63 (2H, к, J=7,4 Гц), 4,25 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,61 (2H, с), 6,45 (1H, с), 7,59-7,70 (1H, м), 7,77-7,86 (1H, м), 8,00-8,07 (1H, м), 8,08-8,17 (1H, м).

Допоміжний Приклад 153

15 Одержання етил 5-[2-(3-хлорфеніл)-2-оксоетил]-6-етил-3-гідрокси-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

20

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 40, вказану в заголовку сполуку (460 мг, 87 %) одержували у вигляді зеленого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 152 (486 мг, 1,27 ммоль).

25 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,18 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,31 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,57 (2H, к, J=7,4 Гц), 3,80 (3H, с), 4,30 (2H, к, J=7,0 Гц), 5,53 (2H, с), 6,44 (1H, с), 7,61-7,68 (1H, м), 7,80 (1H, ддд, J=7,8, 2,0, 0,9 Гц), 8,05 (1H, дт, J=7,8, 0,9 Гц), 8,13 (1H, т, J=2,0 Гц), 8,90 (1H, с).

Допоміжний Приклад 154

30 Одержання етил 5-[2-(3-хлорфеніл)-2-оксоетил]-6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 150, вказану в заголовку сполуку (348 мг, 63 %) одержували у вигляді зеленого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 153 (460 мг, 1,10 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,28 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,60 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,86 (3H, с), 4,26 (2H, к, J=7,1 Гц), 4,83 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,61 (2H, с), 6,56 (1H, с), 7,61-7,69 (1H, м), 7,78-7,84 (1H, м), 8,03-8,09 (1H, м), 8,14 (1H, т, J=1,7 Гц).

Допоміжний Приклад 155

Одержання 5-[2-(3-хлорфеніл)-2-оксоетил]-6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 49, вказану в заголовку сполуку (192 мг, 59 %) одержували у вигляді коричневого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 154 (348 мг, 0,698 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,60 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,86 (3H, с), 4,81 (2H, к, J=9,2 Гц), 5,60 (2H, с), 6,55 (1H, с), 7,58-7,71 (1H, м), 7,76-7,86 (1H, м), 8,00-8,10 (1H, м), 8,14 (1H, т, J=1,7 Гц), 12,72 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 156

Одержання етил 6-етил-5-(2-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 142, вказану в заголовку сполуку (138 мг, 26 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 141 (400 мг, 1,16 ммоль) і 1-(хлорметил)-2-метоксибензолу (272 мг, 1,74 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,53-2,61 (2H, м), 3,86 (3H, с), 3,88 (3H, с), 4,26 (2H, к, J=7,1 Гц), 4,86 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,22 (2H, ш с), 6,41 (1H, дд, J=7,5, 1,2 Гц), 6,57 (1H, с), 6,82 (1H, тд, J=7,5, 0,9 Гц), 7,01-7,09 (1H, м), 7,18-7,28 (1H, м).

Допоміжний Приклад 157

Одержання 6-етил-5-(2-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 49, вказану в заголовку сполуку (104 мг, 80 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 156 (138 мг, 0,296 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,53-2,60 (2H, м), 3,86 (3H, с), 3,88 (3H, с), 4,84 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,22 (2H, ш с), 6,40 (1H, дд, J=7,5, 1,3 Гц), 6,55 (1H, с), 6,82 (1H, тд, J=7,5, 0,9 Гц), 7,00-7,11 (1H, м), 7,16-7,31 (1H, м), 12,72 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 158

Одержання етил 6-етил-5-(4-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксилату

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 142, вказану в заголовку сполуку (175 мг, 43 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 141 (300 мг, 0,866 ммоль) і 1-(хлорметил)-4-метоксибензолу (0,175 мл, 1,30 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,16 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,62 (2H, к, J=7,2 Гц), 3,71 (3H, с), 3,84 (3H, с), 4,26 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,90 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,26 (2H, ш с), 6,51 (1H, с), 6,82-6,92 (2H, м), 6,97-7,08 (2H, м).

Допоміжний Приклад 159

Одержання 6-етил-5-(4-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбонової кислоти

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 49, вказану в заголовку сполуку (157 мг, 96 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 158 (175 мг, 0,375 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,16 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,62 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,71 (3H, с), 3,84 (3H, с), 4,88 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,26 (2H, ш с), 6,49 (1H, с), 6,81-6,92 (2H, м), 6,96-7,09 (2H, м), 12,70 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 160

Одержання етил 5-(2-хлорбензил)-6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксилату

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 142, вказану в заголовку сполуку (163 мг, 30 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 141 (400 мг, 1,16 ммоль) і 1-хлор-2-(хлорметил)бензолу (0,226 мл, 1,74 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,18 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,53-2,62 (2H, м), 3,87 (3H, с), 4,27 (2H, к, J=7,1 Гц), 4,86 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,32 (2H, с), 6,55 (1H, дд, J=7,6, 1,5 Гц), 6,62 (1H, с), 7,21-7,33 (2H, м), 7,52 (1H, дд, J=7,7, 1,3 Гц).

Допоміжний Приклад 161

Одержання 5-(2-хлорбензил)-6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 49, вказану в заголовку сполуку (138 мг, 90 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 160 (163 мг, 0,346 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,18 (3H, т, J=7,4 Гц), 2,52-2,62 (2H, м), 3,87 (3H, с), 4,83 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,32 (2H, с), 6,50 (1H, дд, J=7,7, 1,6 Гц), 6,60 (1H, с), 7,22-7,33 (2H, м), 7,52 (1H, дд, J=7,7, 1,3 Гц), 12,76 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 162

Одержання етил 4-хлор-6-етил-2-оксо-1-(2-фенілетил)-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 142, вказану в заголовку сполуку (480 мг, 16 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 38 (2,00 г, 8,71 ммоль) і (2-брометил)бензолу (1,77 мл, 11,3 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,14 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,28 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,63 (2H, к, J=7,4 Гц), 2,85-2,93 (2H, м), 4,07-4,15 (2H, м), 4,29 (2H, к, J=7,1 Гц), 6,30 (1H, с), 7,19-7,28 (3H, м), 7,28-7,38 (2H, м).

Допоміжний Приклад 163

Одержання етил 6-етил-3-гідрокси-1-метил-4-оксо-5-(2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 40, вказану в заголовку сполуку (481 мг, 80 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 162 (480 мг, 1,44 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,20 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,31 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,63 (2H, к, J=7,3 Гц), 2,80-2,94 (2H, м), 3,75 (3H, с), 4,01-4,16 (2H, м), 4,30 (2H, к, J=7,1 Гц), 6,34 (1H, с), 7,11-7,41 (5H, м), 8,94 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 164

Одержання етил 6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 150, вказану в заголовку сполуку (185 мг, 31 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 163 (482 мг, 1,31 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,22 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,67 (2H, к, J=7,3 Гц), 2,82-2,94 (2H, м), 3,82 (3H, с), 4,10-4,20 (2H, м), 4,26 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,90 (2H, к, J=9,3 Гц), 6,46 (1H, с), 7,15-7,38 (5H, м).

Допоміжний Приклад 165

Одержання 6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 49, вказану в заголовку сполуку (143 мг, 83 %) одержували у вигляді коричневого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 164 (185 мг, 0,411 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,21 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,66 (2H, к, J=7,2 Гц), 2,81-2,94 (2H, м), 3,81 (3H, с), 4,05-4,30 (2H, м), 4,89 (2H, к, J=9,3 Гц), 6,44 (1H, с), 7,09-7,48 (5H, м), 12,67 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 166

Одержання етил 5-(3-хлорбензил)-6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 142, вказану в заголовку сполуку (325 мг, 60 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 141 (400 мг, 1,16 ммоль) і 1-хлор-3-(хлорметил)бензолу (357 мг, 1,74 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,60 (2H, к, J=7,1 Гц), 3,85 (3H, с), 4,26 (2H, к, J=7,4 Гц), 4,88 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,33 (2H, ш с), 6,56 (1H, с), 6,96-7,05 (1H, м), 7,10-7,18 (1H, м), 7,27-7,43 (2H, м).

Допоміжний Приклад 167

Одержання 5-(3-хлорбензил)-6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 49, вказану в заголовку сполуку (281 мг, 92 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 166 (325 мг, 0,690 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,60 (2H, к, J=7,2 Гц), 3,85 (3H, с), 4,86 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,34 (2H, ш с), 6,54 (1H, с), 6,95-7,05 (1H, м), 7,10-7,18 (1H, м), 7,26-7,43 (2H, м), 12,74 (1H, с).

Допоміжний Приклад 168

Одержання етил 5-(4-хлорбензил)-6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 142, вказану в заголовку сполуку (213 мг, 39 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 141 (400 мг, 1,16 ммоль) і 1-хлор-4-(хлорметил)бензолу (357 мг, 1,74 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,16 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,60 (2H, к, J=7,1 Гц), 3,85 (3H, с), 4,26 (2H, к, J=7,3 Гц), 4,88 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,32 (2H, ш с), 6,55 (1H, с), 7,03-7,16 (2H, м), 7,66-7,43 (2H, м).

Допоміжний Приклад 169

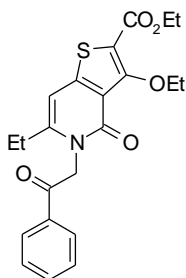
Одержання 5-(4-хлорбензил)-6-етил-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 49, вказану в заголовку сполуку (188 мг, 94 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 168 (213 мг, 0,452 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,16 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,59 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,84 (3H, с), 4,86 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,32 (2H, ш с), 6,53 (1H, с), 7,01-7,20 (2H, м), 7,28-7,49 (2H, м), 12,75 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 170

5 Одержання 3-етокси-6-етил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

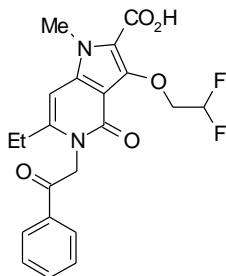


10 За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 5, етил 6-етил-3-гідрокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилат одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 39 (3,6 г, 10,3 ммоль), етилтіогліколяту (14,4 мл, 103 ммоль) і триетиламіну (2,3 мл, 20,6 ммоль). Вказану в заголовку сполуку (900 мг, 47 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із одержаного таким чином етил 6-етил-3-гідрокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилату (1,8 г, 4,7 ммоль) за допомогою способу, подібного до наведеного у Допоміжному Прикладі 43.

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,23-1,36 (6H, м), 2,61 (2H, к, J=7,4 Гц), 4,14 (2H, к, J=7,1 Гц), 4,28 (2H, к, J=7,0 Гц), 5,65 (2H, с), 6,83 (1H, с), 7,62 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,70-7,79 (1H, м), 8,12 (2H, д, J=7,2 Гц).

Допоміжний Приклад 171

20 Одержання 3-(2,2-дифторетокси)-6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

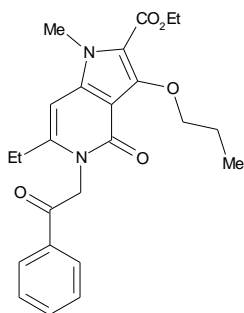


25 За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 56, етил 3-(2,2-дифторетокси)-6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилат одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 40 (500 мг, 1,31 ммоль), 2,2-дифторетилтрифторметансульфонату (336 мг, 1,57 ммоль) і карбонату цезію (554 мг, 1,70 ммоль). Вказану в заголовку сполуку (314 мг, 83 %) одержували у вигляді білого порошку із одержаного таким чином етил 3-(2,2-дифторетокси)-6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату (400 мг, 0,90 ммоль) за допомогою способу, подібного до наведеного у Допоміжному Прикладі 59.

30 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,58 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,85 (3H, с), 4,40 (2H, тд, J=14,6, 1,2 Гц), 5,60 (2H, с), 6,26 (1H, тт, J=55,0, 3,9 Гц), 6,77 (1H, с), 7,58-7,76 (3H, м), 8,12 (2H, д, J=7,5 Гц), 12,50-12,70 (1H, ш).

Допоміжний Приклад 172

Одержання етил 6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-пропокси-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату



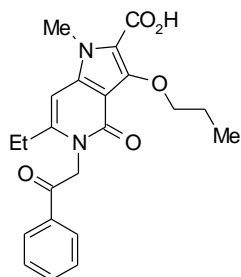
За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 56, вказану в заголовку сполуку (177 мг, 83 %) одержували у вигляді коричневого порошку із сполуки

Допоміжного Прикладу 40 (191 мг, 0,50 ммоль), дипропілсульфату (364 мг, 2,0 ммоль), карбонату калію (414 мг, 3,0 ммоль) і ацетону (20 мл).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,01 (3 H, т, $J=7,5$ Гц), 1,28 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,40 (3H, т, $J=7,5$ Гц), 1,75-1,89 (2H, м), 2,51 (2 H, к, $J=7,2$ Гц), 3,88 (3 H, с), 4,21 (2 H, т, $J=6,7$ Гц), 4,36 (2H, к, $J=7,2$ Гц), 5,59 (2 H, с), 6,19 (1 H, с), 7,47-7,56 (2 H, м), 7,59-7,67 (1 H, м), 8,02-8,09 (2H, м).

Допоміжний Приклад 173

Одержання 6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-пропокси-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти

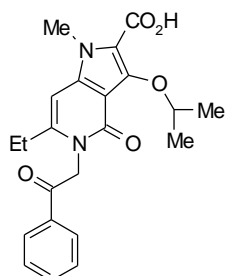


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 59, вказану в заголовку сполуку (237 мг, 93 %) одержували у вигляді блідо-жовтого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 172 (274 мг, 0,65 ммоль).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,91 (3 H, т, $J=7,5$ Гц), 1,18 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,55-1,70 (2H, м), 2,57 (2 H, к, $J=7,4$ Гц), 3,84 (3 H, с), 4,07 (2 H, т, $J=6,5$ Гц), 5,58 (2 H, с), 6,47 (1 H, с), 7,56-7,66 (2 H, м), 7,69-7,78 (1 H, м), 8,07-8,16 (2H, м), 12,42 (1 H, с).

Допоміжний Приклад 174

Одержання 6-етил-1-метил-3-(1-метилетокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти



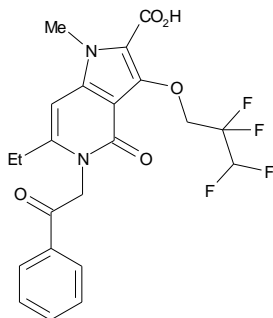
За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 56, етил 6-етил-1-метил-3-(1-метилетокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилат (291 мг, 46 %) одержували у вигляді блідо-пурпурового порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 40 (574 мг, 1,50 ммоль), карбонату калію (1,04 г, 7,5 ммоль) і діізопропілсульфату (1,37 г, 7,5 ммоль). Вказану в заголовку сполуку (242 мг, 97 %) одержували у вигляді безбарвного порошку із одержаного таким чином етил 6-етил-1-метил-3-(1-метилетокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксилату

(267 мг, 0,63 ммоль) за допомогою способу, подібного до наведеного у Допоміжному Прикладі 59.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,13-1,23 (9 H, м), 2,57 (2 H, к, J=7,5 Гц), 3,84 (3 H, с), 4,65-4,80 (1H, м), 5,58 (2 H, с), 6,47 (1 H, с), 7,56-7,66 (2 H, м), 7,69-7,78 (1 H, м), 8,07-8,16 (2H, м), 12,29 (1 H, с).

Допоміжний Приклад 175

Одержання 6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбонової кислоти

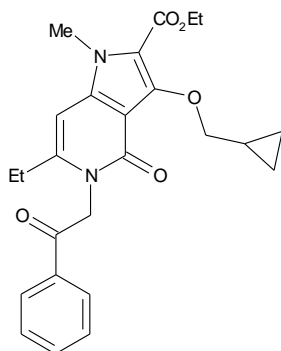


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 150, етил 6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксилат (460 мг, 93 %) одержували у вигляді сірого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 40 (382 мг, 1,00 ммоль), 2,2,3,3-тетрафторпропілтрифторметансульфонату (913 мг, 3,46 ммоль), карбонату цезію (391 мг, 1,20 ммоль) і ДМФ (10 мл). Вказану в заголовку сполуку (310 мг, 95 %) одержували у вигляді сірого порошку із одержаного таким чином етил 6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксилату (348 мг, 0,70 ммоль) за допомогою способу, подібного до наведеного у Допоміжному Прикладі 59.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3 H, т, J=7,3 Гц), 2,58 (2 H, к, J=7,3 Гц), 3,86 (3 H, с), 4,70 (2H, т, J=13,1 Гц), 5,62 (2 H, с), 6,54 (1 H, с), 6,73 (1H, тт, J=52,6, 6,1 Гц), 7,56-7,66 (2H, м), 7,69-7,79 (1H, м), 8,07-8,17 (2H, м), 12,93 (1H, ш с).

Допоміжний Приклад 176

Одержання 3-(циклопропілметокси)-6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксилату

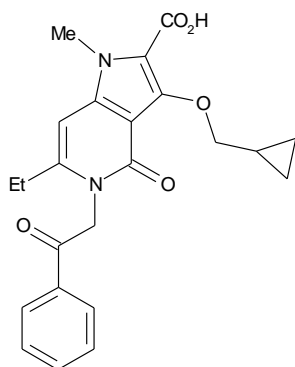


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 150, вказану в заголовку сполуку (65 мг, 15 %) одержували у вигляді жовтого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 40 (382 мг, 1,00 ммоль), карбонату цезію (358 мг, 1,10 ммоль), циклопропілметилметансульфонату (750 мг, 5,00 ммоль) і ДМФ (10 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,29-0,36 (2 H, м), 0,49-0,57 (2H, м), 1,24-1,37 (1H, м), 1,28 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,41 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,51 (2 H, к, J=7,4 Гц), 3,88 (3 H, с), 4,10 (2 H, д, J=7,2 Гц), 4,37 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,59 (2H, с), 6,19 (1H, с), 7,47-7,55 (2H, м), 7,59-7,67 (1H, м), 8,02-8,10 (2H, м).

Допоміжний Приклад 177

Одержання 3-(циклопропілметокси)-6-етил-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбонової кислоти

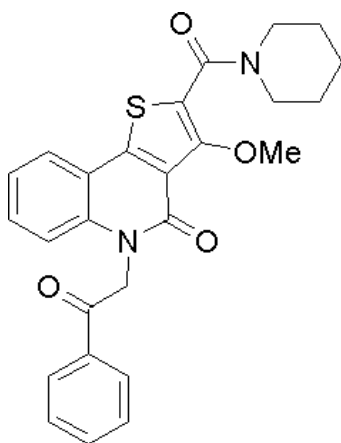


За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 59, вказану в заголовку сполуку (112 мг, 83 %) одержували у вигляді безбарвного порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 176 (144 мг, 0,33 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,17-0,27 (2H, м), 0,39-0,48 (2H, м), 1,03-1,22 (1H, м), 1,18 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,56 (2 H, к, J=7,3 Гц), 3,84 (3 H, с), 3,94 (2H, д, J=7,0 Гц), 5,58 (2 H, с), 6,46 (1H, с), 7,56-7,65 (2H, м), 7,69-7,77 (1H, м), 8,07-8,15 (2H, м), 12,43 (1H, ш с).

Приклад 1

Одержання 3-метокси-5-(2-оксо-2-фенілетил)-2-(піперидин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону

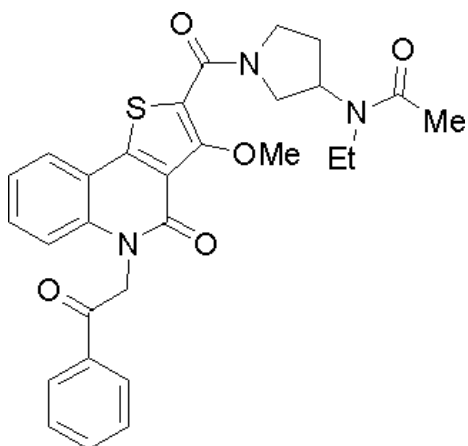


А розчин (0,10 М, 0,600 мл, 60 мкмоль) сполуки Допоміжного Прикладу 7 у ДМФ розбавляли ДМФ (0,200 мл), і додавали розчин (1,0 М, 0,063 мл, 63 мкмоль) піперидину у ДМФ і розчин (0,50 М, 0,126 мл, 63 мкмоль) HOBt і WSCD у суміші 1:1 у ДМФ. Одержану суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 13 годин. До реакційної суміші додавали дихлорметан (2 мл) і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (1 мл), і органічний шар фільтрували через тefлоновий фільтр (зареєстрований товарний знак), відділяючи від водного шару, і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,5 мг, 31 %).

РХ/МС 461 (М+Н).

Приклад 2

Одержання N-етил-N-(1-([3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл)піролідин-3-іл)ацетаміду

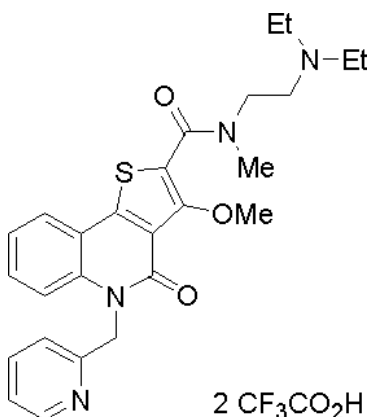


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і N-етил-N-піролідін-3-ілацетаміду.

5 РХ/МС 532 (М+Н).

Приклад 3

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



10

2 CF₃CO₂H

До розчину (0,12 М, 0,40 мл, 48 мкмоль) сполуки Допоміжного Прикладу 19 у ДМФ додавали розчин (0,66 М, 0,10 мл, 63 мкмоль) N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну у ДМФ і розчин (0,39 М, 0,20 мл, 78 мкмоль) HOBt і WSCD у суміші 1:1 у ДМФ. Одержану суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційної суміші, додавали дихлорметан (2 мл) і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (1 мл) і органічний шар фільтрували через тефлоновий фільтр (зареєстрований товарний знак), відділяючи від водного шару, і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (33,2 мг, 98 %).

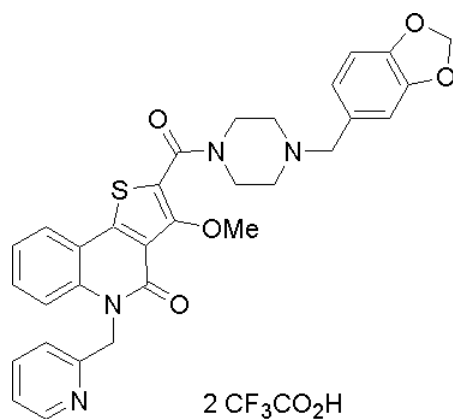
15

20

РХ/МС 479 (М+Н).

Приклад 4

Одержання 2-[[4-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл]-3-метокси-5-(піридин-2-ілметил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону дитрифторацетату

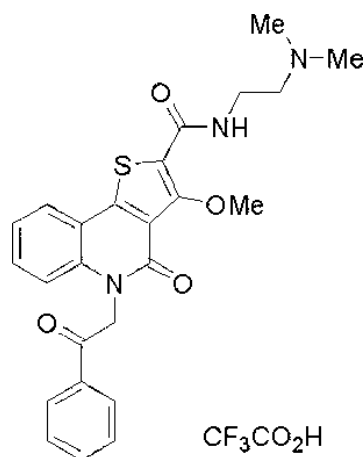


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)піперазину.

5 PX/MC 569 (M+H).

Приклад 5

Одержання N-[2-(диметиламіно)етил]-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



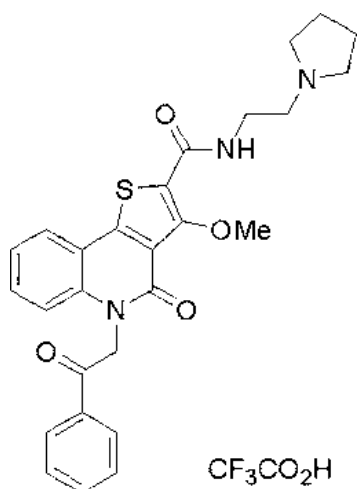
10

До розчину (0,15 М, 0,40 мл, 60 мкмоль) сполуки Допоміжного Прикладу 7 у ДМФ додавали розчин (0,66 М, 0,10 мл, 63 мкмоль) N, N-диметилетан-1,2-діаміну у ДМФ і розчин (0,39 М, 0,20 мл, 78 мкмоль) HOBt і WSCD у суміші 1:1 у ДМФ. Одержану суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційної суміші додавали дихлорметан (2 мл) і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (1 мл), і органічний шар фільтрували через тefлоновий фільтр (зареєстрований товарний знак), відділяючи від водного шару, і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (25,2 мг, 73 %).

20 PX/MC 464 (M+H).

Приклад 6

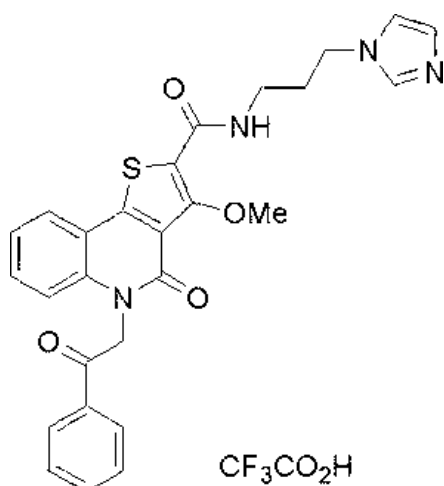
Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 2-піролідин-1-ілетанаміну.
 РХ/МС 490 (М+Н).

Приклад 7

Одержання N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



10

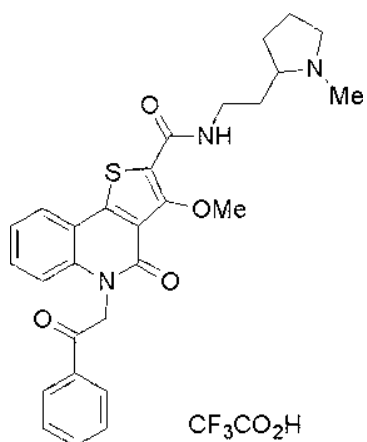
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.

РХ/МС 501 (М+Н).

15

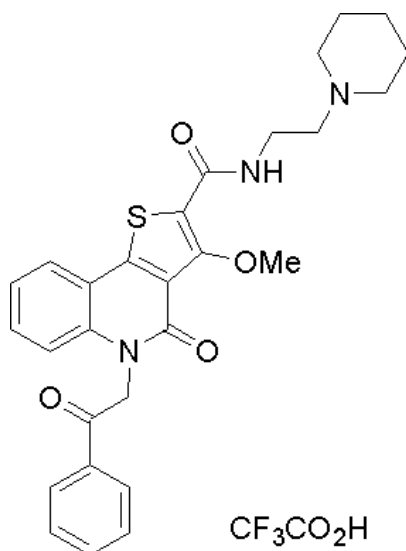
Приклад 8

Одержання 3-метокси-N-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил]-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 2-(1-метилпіролідін-2-іл)етанаміну.
РХ/МС 504 (М+Н).

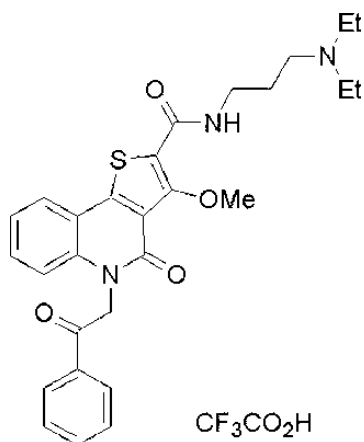
Приклад 9
Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піперидин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 2-піперидин-1-ілетанаміну.
РХ/МС 504 (М+Н).

15 Приклад 10
Одержання N-[3-(діетиламіно)пропіл]-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



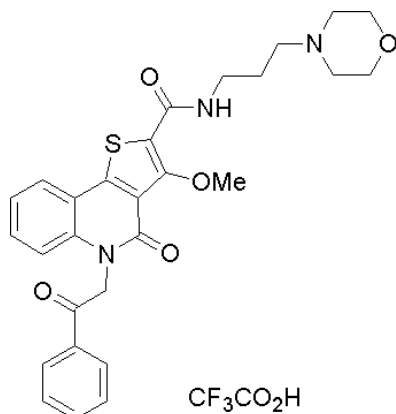
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і N, N-діетилпропан-1,3-діаміну.

PX/MS 506 (M+H).

Приклад 11

Одержання 3-метокси-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



10

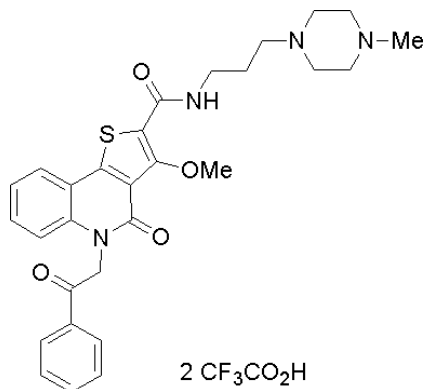
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 3-морфолін-4-ілпропан-1-аміну.

PX/MS 520 (M+H).

15

Приклад 12

Одержання 3-метокси-N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



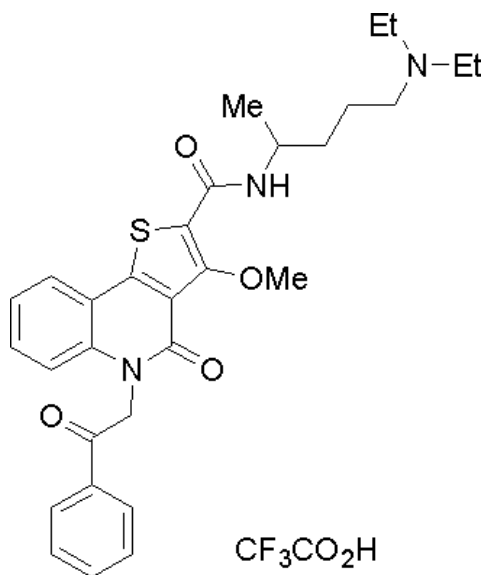
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-аміну.

PX/MS 533 (M+H).

Приклад 13

Одержання N-[4-(діетиламіно)-1-метилбутил]-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5

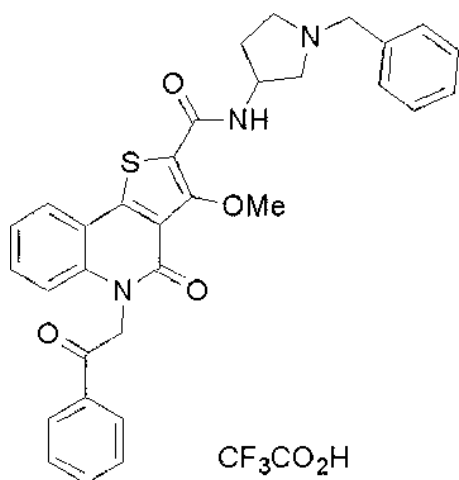
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і N^1, N^1 -діетилпентан-1,4-діаміну.

PX/MS 534 (M+H).

Приклад 14

10

Одержання N-(1-бензилпіролідін-3-іл)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



15

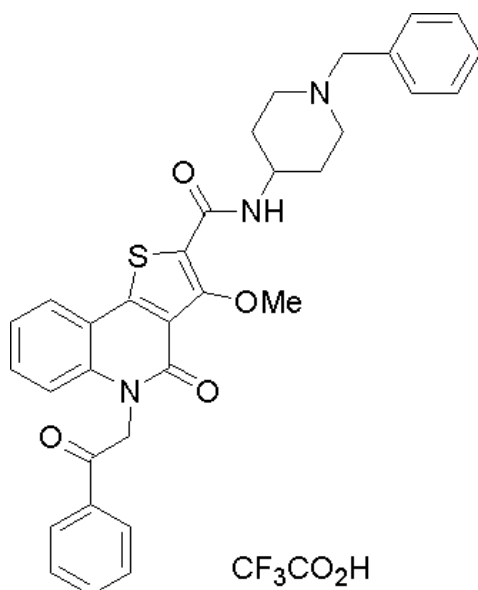
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-бензилпіролідін-3-аміну.

PX/MS 552 (M+H).

Приклад 15

20

Одержання N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

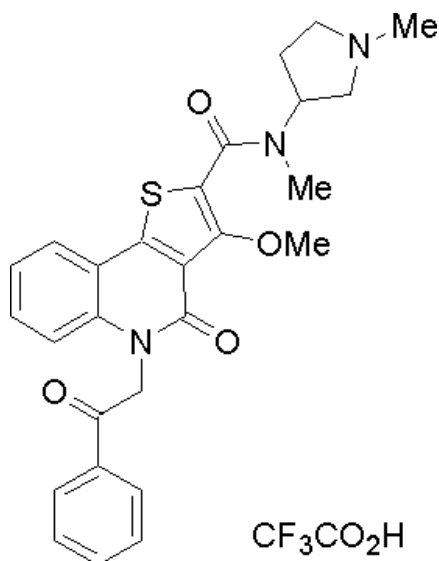


5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-бензилпіперидин-4-аміну.

PX/MS 566 (M+N).

Приклад 16

Одержання 3-метокси-N-метил-N-(1-метилпіролідін-3-іл)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



10

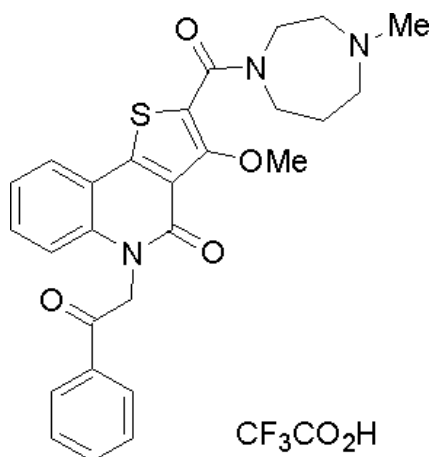
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і N, 1-диметилпіролідін-3-аміну.

PX/MS 490 (M+N).

15

Приклад 17

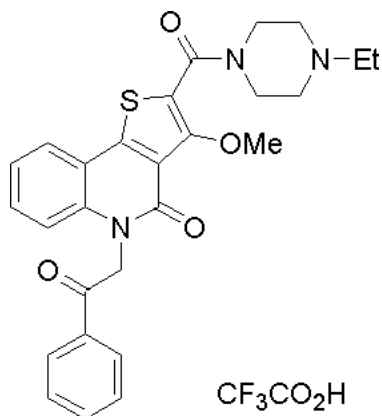
Одержання 3-метокси-2-[(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл]-5-(2-оксо-2-фенілетил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-метил-1,4-діазепану.
 РХ/МС 490 (M+H).

Приклад 18

Одержання 2-[(4-етилпіперазин-1-іл)карбоніл]-3-метокси-5-(2-оксо-2-фенілетил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



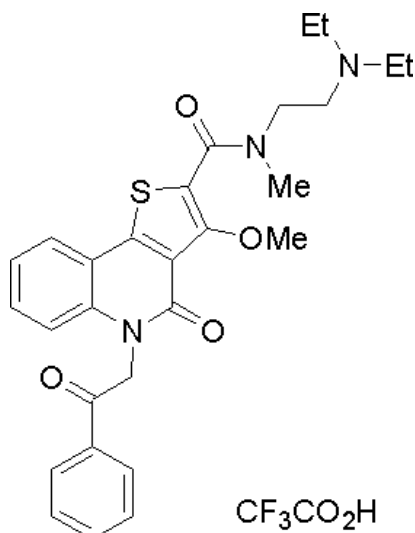
10

- За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-етилпіперазину.
 РХ/МС 490 (M+H).

15

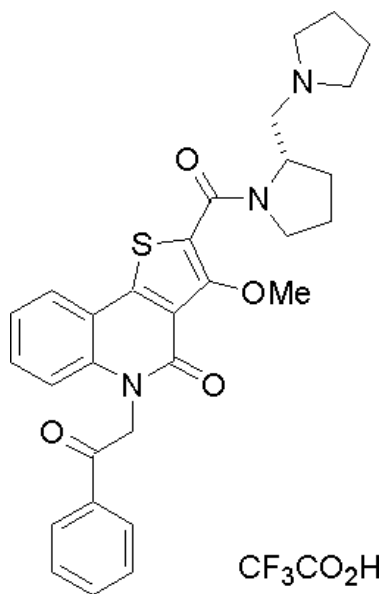
Приклад 19

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну. РХ/МС 506 (M+H).

Приклад 20
Одержання 3-метокси-5-(2-оксо-2-фенілетил)-2-{{(2S)-2-(піролідин-1-ілметил)піролідин-1-іл}карбоніл}тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату

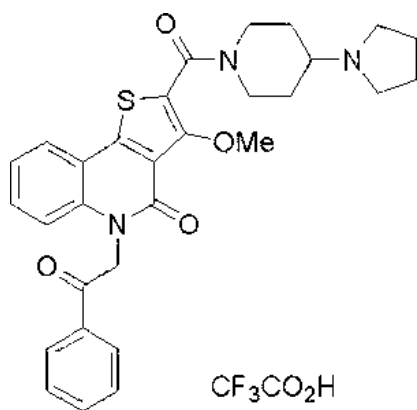


10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-[(2S)-піролідин-2-ілметил]піролідину. РХ/МС 530 (M+H).

15

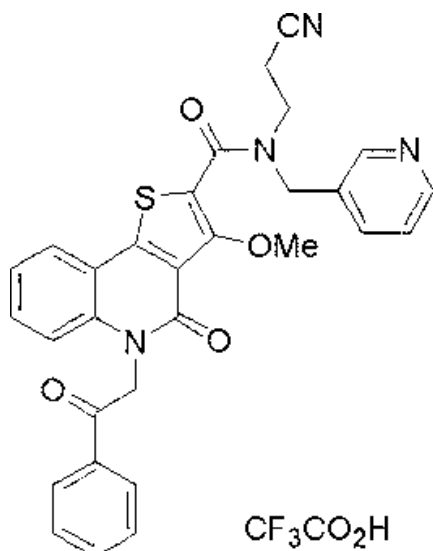
Приклад 21
Одержання 3-метокси-5-(2-оксо-2-фенілетил)-2-[(4-піролідин-1-ілпіперидин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 4-піролідин-1-ілпіперидину.
РХ/МС 530 (М+Н).

Приклад 22

Одержання N-(2-ціаноетил)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(піридин-3-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



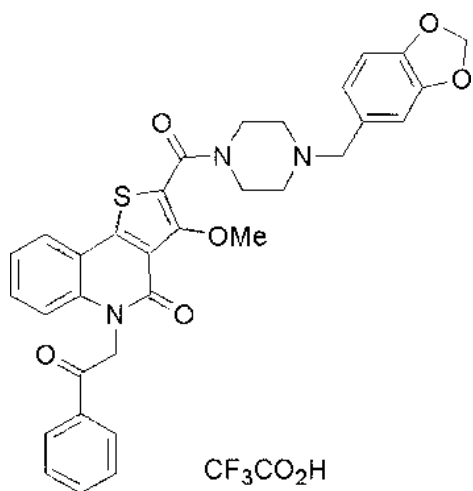
10

- За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 3-[(піридин-3-ілметил)аміно]пропаннітрилу.
РХ/МС 537 (М+Н).

15

Приклад 23

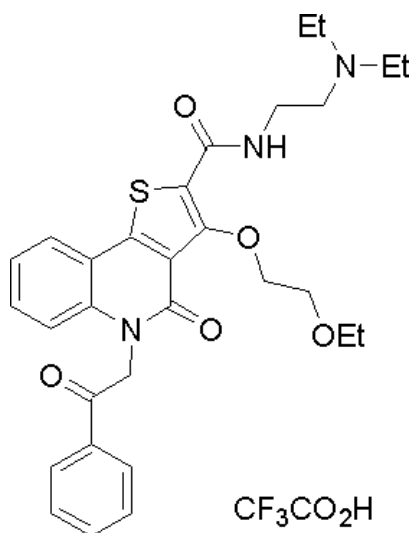
Одержання 2-{[4-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл}-3-метокси-5-(2-оксо-2-фенілетил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)піперазину. РХ/МС 596 (M+H).

Приклад 24

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



10

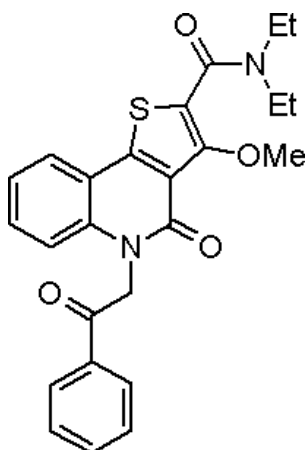
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і N, N-діетилетан-1,2-діаміну.

РХ/МС 550 (M+H).

15

Приклад 25

Одержання N, N-діетил-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

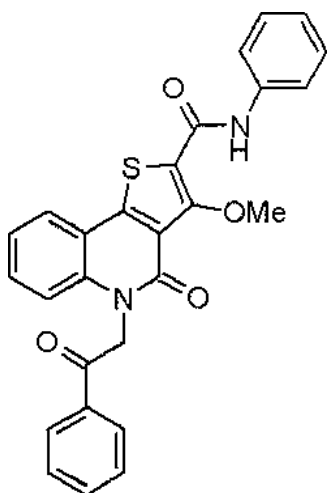


До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 7 (130 мг, 0,33 ммоль), діетиламіну (36 мг, 0,49 ммоль) і HOBT (67 мг, 0,49 ммоль) у ДМФ (4 мл) додавали WSCD (94 мг, 0,49 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат) і одержане масло перекристалізовували з етилацетат-діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (104 мг, 70 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,15 (6H, т, J=7,1 Гц), 3,39-3,50 (4H, м), 3,87 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,33 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,48 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,56 (1H, тд, J=8,7, 1,2 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,96 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,18 (2H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 26

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-феніл-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

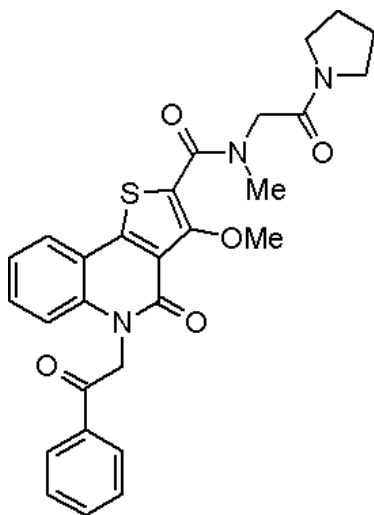


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (163 мг, 63 %) одержували у вигляді блідо-оранжевих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (200 мг, 0,51 ммоль) і аніліну (48 мкл, 0,51 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,15 (3H, с), 6,02 (2H, с), 7,12-7,21 (1H, м), 7,32-7,44 (3H, м), 7,48-7,55 (1H, м), 7,56-7,70 (3H, м), 7,71-7,82 (3H, м), 8,09 (1H, дд, J=7,9, 1,3 Гц), 8,14-8,24 (2H, м), 9,74 (1H, с).

Приклад 27

Одержання 3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-оксо-2-піролідин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



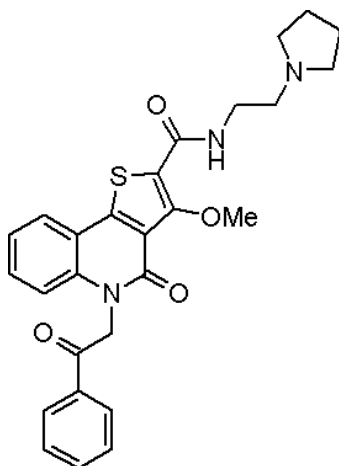
Суміш розчину сполуки Прикладу 120 (400 мг, 0,81 ммоль) і 2N водного розчину гідроксиду натрію (10 мл) у ТГФ (10 мл)-етанол (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш нейтралізували 2N хлорводневою кислотою (10 мл) і концентрували при пониженому тиску. Залишок розподіляли між насиченим сольовим розчином і етилацетатом, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічну фазу об'єднували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи N-[[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл]-N-метилгліцин (380 мг, 100 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Вказану в заголовку сполуку (84 мг, 40 %) одержували у вигляді білих кристалів з одержаного подібним чином N-[[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл]-N-метилгліцину (190 мг, 0,41 ммоль) і піролідину (44 мг, 0,61 ммоль) за допомогою способу, подібного до способу, наведеного у Прикладі 25.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,75-2,05 (4H, м), 3,20 (1H, с), 3,27 (2H, с), 3,45-3,56 (4H, м), 4,01 (1H, с), 4,13 (2H, с), 4,23 (0,6H, ш с), 4,29 (1,4H, с), 5,86 (2H, с), 7,03 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,23-7,28 (1H, м), 7,45 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,55 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,67 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,82 (1H, дд, J=8,1, 1,2 Гц), 8,10-8,12 (2H, м).

Приклад 28

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

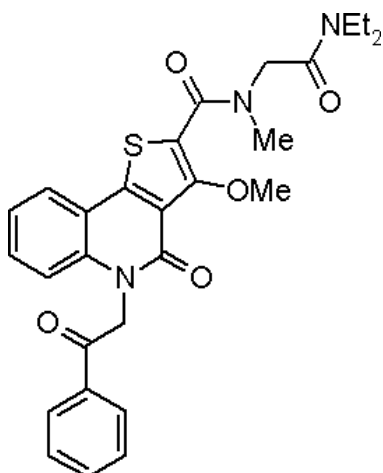


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (1,54 г, 67 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (1,85 г, 4,69 ммоль) і 1-(2-аміноетил)піролідину (642 мг, 5,63 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,72 (4H, ш с), 2,45-2,60 (4H, ш), 2,64 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,44 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,01 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,55-7,67 (3H, м), 7,70 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,05 (1H, дд, J=8,1, 1,5 Гц), 8,16-8,19 (3H, м).

Приклад 29

Одержання N-[2-(діетиламіно)-2-оксоетил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



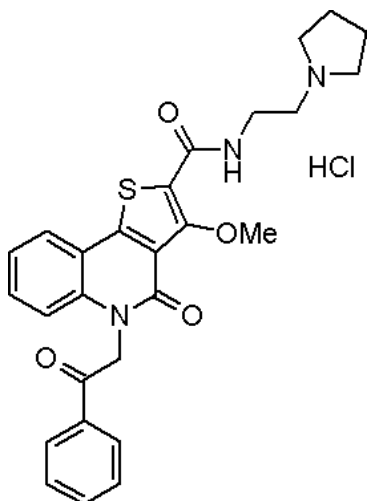
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (124 мг, 58 %) одержували у вигляді білих кристалів із N-[[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл]-N-метилгліцину (190 мг, 0,41 ммоль), одержаного у Прикладі 27, і діетиламіну (45 мг, 0,61 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,05-1,31 (6H, м), 3,18 (1,2H, с), 3,26 (1,8H, с), 3,34-3,47 (4H, м), 4,01 (1,2H, с), 4,10 (1,8H, с), 4,30 (0,8H, с), 4,36 (1,2H, с), 5,85 (2H, с), 7,03 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,23-7,28 (1H, м), 7,46 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,55 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,67 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,82 (1H, д, J=6,9 Гц), 8,11 (2H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 30

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

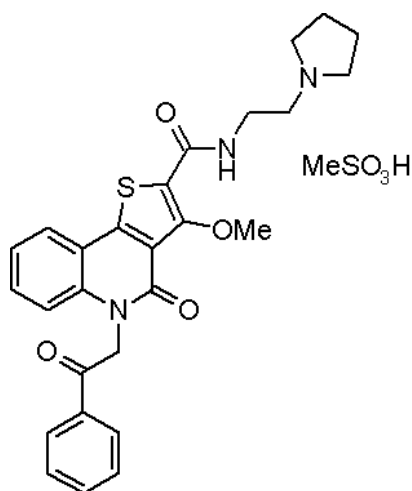


До розчину сполуки Прикладу 28 (200 мг, 0,41 ммоль) в етилацетаті (25 мл) додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (0,11 мл). Одержаний залишок збирали за допомогою фільтрації, промивали етилацетатом і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (162 мг, 75 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,77-2,10 (4H, м), 2,95-3,10 (2H, ш), 3,29-3,40 (2H, м), 3,55-3,75 (4H, м), 4,07 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,36 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,57-7,67 (3H, м), 7,78 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,06 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,31 (1H, т, J=6,0 Гц), 10,33 (1H, ш с).

Приклад 31

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду метансульфонату

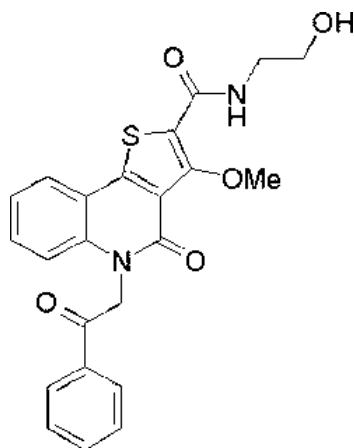


До розчину сполуки Прикладу 28 (200 мг, 0,41 ммоль) в етилацетаті (25 мл) додавали розчин метансульфонової кислоти (39 мг, 0,41 ммоль) в етилацетаті (5 мл). Одержаний залишок збирали за допомогою фільтрації, промивали етилацетатом і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (197 мг, 82 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,65-2,10 (4H, м), 2,30 (3H, с), 3,00-3,20 (2H, ш), 3,35-3,45 (2H, ш), 3,60-3,75 (4H, м), 4,06 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,36 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,57-7,67 (3H, м), 7,78 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,06 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,29 (1H, т, J=5,9 Гц), 9,30-9,45 (1H, ш).

Приклад 32

Одержання N-(2-гідроксиетил)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

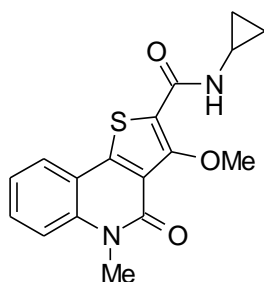


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (65,8 мг, 67 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (89,0 мг, 0,226 ммоль) і 2-аміноетанолу (16,3 мкл, 0,271 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,40-3,46 (2H, м), 3,54-3,59 (2H, м), 4,03 (3H, с), 4,87 (1H, т, J=5,3 Гц), 5,99 (2H, с), 7,32-7,38 (1H, м), 7,48-7,67 (4H, м), 7,74-7,79 (1H, м), 8,00-8,06 (2H, м), 8,16-8,19 (2H, м).

Приклад 33

Одержання N-циклопропіл-3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

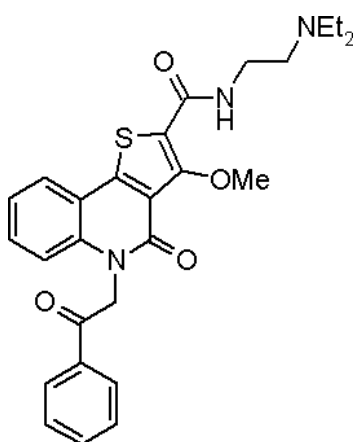


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і циклопропанаміну.

5 РХ/МС 329 (М+Н).

Приклад 34

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



10

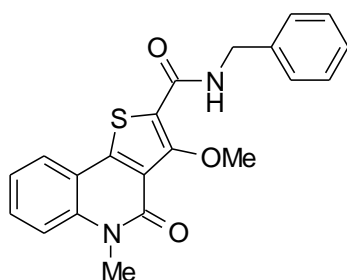
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (500 мг, 80 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (500 мг, 1,27 ммоль) і N, N-діетилендіаміну (220 мг, 1,90 ммоль).

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,00 (6H, т, J=7,1 Гц), 2,50-2,62 (6H, м), 3,37-3,42 (2H, м), 4,03 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,55-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,05 (1H, дд, J=7,8, 1,5 Гц), 8,12 (1H, т, J=5,1 Гц), 8,16-8,19 (2H, м).

Приклад 35

Одержання N-бензил-3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

20

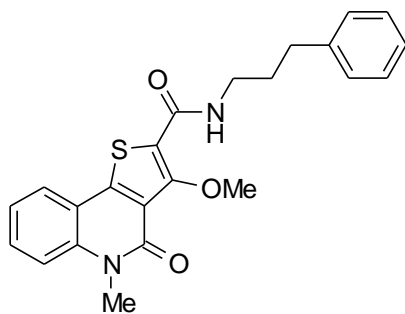


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-фенілметанаміну.

25 РХ/МС 379 (М+Н).

Приклад 36

Одержання 3-метокси-5-метил-4-оксо-N-(3-фенілпропіл)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

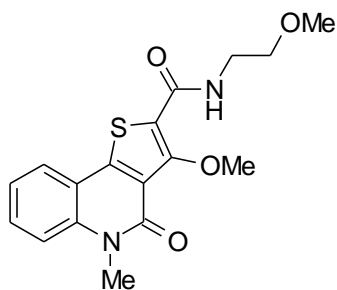


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 3-фенілпропан-1-аміну.

5 РХ/МС 407 (M+H).

Приклад 37

Одержання 3-метокси-N-(2-метоксиетил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



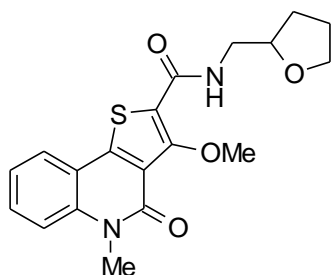
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 2-метоксиетанаміну.

РХ/МС 347 (M+H).

15 Приклад 38

Одержання 3-метокси-5-метил-4-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



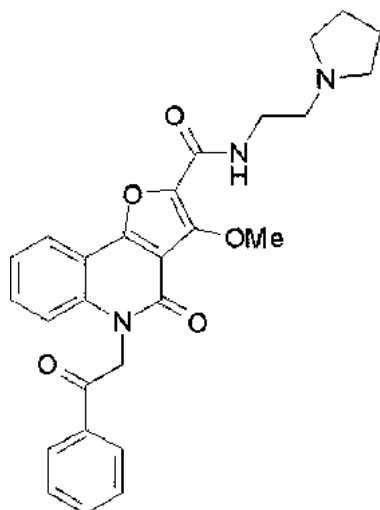
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну.

РХ/МС 373 (M+H).

Приклад 39

25 Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5-дигідрофурано[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

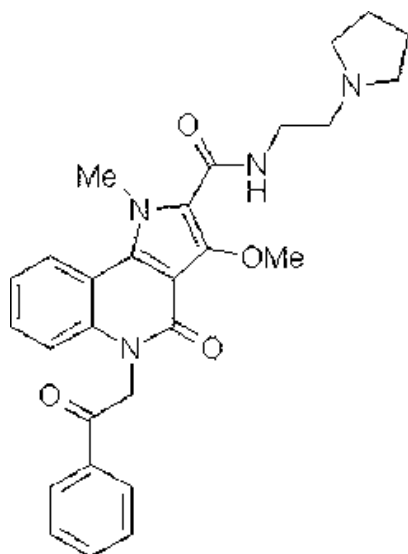


5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (125 мг, 66 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 24 (150 мг, 0,397 ммоль) і 1-(2-аміноетил)піролідину (65,4 мкл, 0,516 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,69-1,73 (4H, м), 2,49-2,51 (4H, м), 2,61 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,40-3,46 (2H, м), 4,15 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,43 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,54 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,60-7,67 (3H, м), 7,74-7,79 (1H, м), 8,06 (1H, т, J=8,6 Гц), 8,15-8,19 (3H, м).

Приклад 40

10 Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піролідін-1-ілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

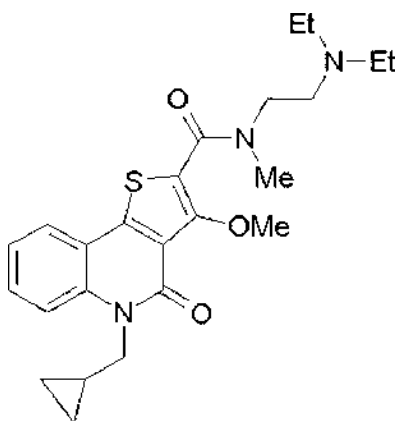


15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (145 мг, 78 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (150 мг, 0,384 ммоль) і 1-(2-аміноетил)піролідину (63,3 мкл, 0,499 ммоль).

20 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,65-1,75 (4H, м), 2,48-2,55 (4H, м), 2,62 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,39-3,45 (2H, м), 3,97 (3H, с), 4,37 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,39 (2H, м), 7,45-7,50 (1H, м), 7,61-7,66 (2H, м), 7,73-7,78 (1H, м), 8,16-8,18 (3H, м), 8,39 (1H, дд, J=8,1, 1,2 Гц).

Приклад 41

Одержання 5-(циклопропілметил)-N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

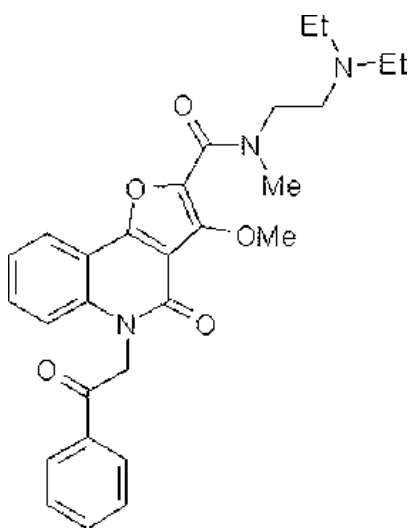


До розчину сполуки Прикладу 121 (400 мг, 1,03 ммоль) у ДМФ (5 мл) додавали гідрид натрію (60 % у маслі, 45,4 мг, 1,14 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували протягом 15 хвилин. До одержаної суміші додавали циклопропілметилбромід (120 мкл, 1,24 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували протягом 15 годин. Реакційну суміш додавали до води і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/гексан=3/7), одержуючи вказану в заголовку сполуку (320 мг, 70 %) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,45-0,50 (4H, м), 0,70-1,05 (6H, ш), 1,23-1,31 (1H, м), 2,25-2,70 (6H, ш), 3,06 (3H, с), 3,40-3,60 (2H, ш), 3,89 (3H, с), 4,27 (2H, д, J=6,9 Гц), 7,30-7,35 (1H, м), 7,62-7,68 (1H, м), 7,76 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,91 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц).

Приклад 42

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідрофуоро[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

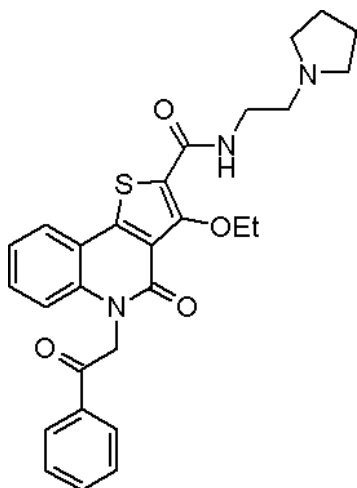


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (130 мг, 80 %) одержували у вигляді безбарвного масла із сполуки Допоміжного Прикладу 24 (130 мг, 0,344 ммоль) і N, N-діетил-N'-метилетилендіаміну (72,3 мкл, 0,477 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,75-0,90 (3H, ш), 0,90-1,05 (3H, ш), 2,25-2,40 (2H, ш), 2,45-2,70 (4H, ш), 2,95-3,30 (3H, ш), 3,52 (2H, т, J=6,5 Гц), 4,04 (3H, с), 5,99 (2H, с), 7,37-7,42 (1H, м), 7,52 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,57-7,67 (3H, м), 7,74-7,79 (1H, м), 8,04 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,16-8,19 (2H, м).

Приклад 43

Одержання 3-етокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

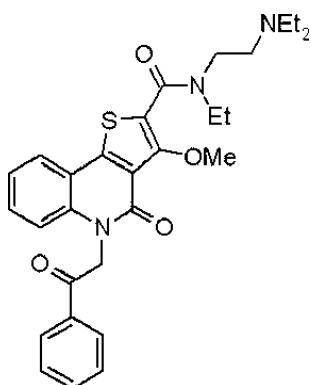


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (126 мг, 67 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 9 (150 мг, 0,37 ммоль) і 1-(2-аміноетил)піролідину (63 мг, 0,55 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,39 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,72 (4H, ш с), 2,40-2,60 (4H, ш), 2,63 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,40-3,47 (2H, м), 4,31 (2H, к, J=7,0 Гц), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,48 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,56 (1H, дд, J=7,2, 1,5 Гц), 7,64 (2H, т, J=8,4 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,2 Гц), 8,05 (1H, дд, J=8,1, 1,5 Гц), 8,10 (1H, ш т), 8,16-8,19 (2H, м).

Приклад 44

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-N-етил-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

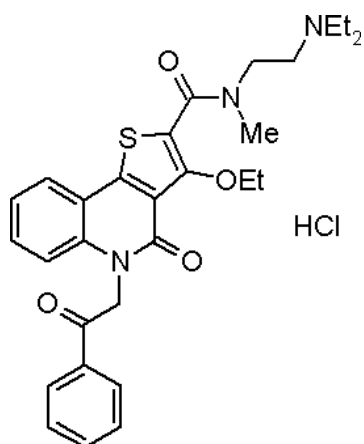


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (150 мг, 56 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (200 мг, 0,51 ммоль) і N, N, N'-триетилетилєндіаміну (110 мг, 0,76 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,70-1,10 (6H, ш), 1,14 (3H, ш т), 2,20-2,70 (6H, ш), 3,40-3,60 (4H, ш), 3,87 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,33 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,47 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,55 (1H, тд, J=7,8, 1,5 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,95 (1H, дд, J=7,8, 1,5 Гц), 8,16-8,19 (2H, м).

Приклад 45

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-етокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



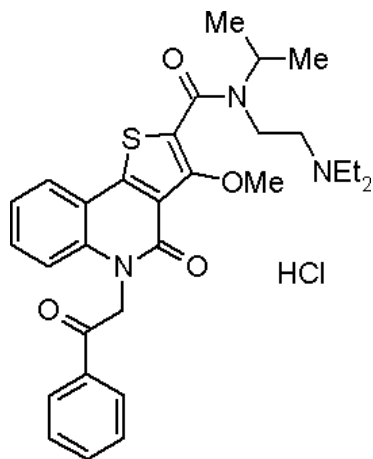
До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 9 (150 мг, 0,37 ммоль), N, N-діетил-N'-метилетилендіаміну (72 мг, 0,55 ммоль) і HOBt (74 мг, 0,55 ммоль) у ДМФ (5 мл) додавали WSCD (105 мг, 0,55 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/1), одержуючи некристалічну тверду речовину білого кольору (180 мг).

До розчину некристалічної твердої речовини білого кольору (180 мг) в етилацетаті (5 мл) додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (0,1 мл). Одержаний залишок збирали за допомогою фільтрації, промивали етилацетатом і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (173 мг, 83 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,15-1,35 (9H, м), 3,12-3,40 (9H, ш), 3,84 (2H, т, J=7,2 Гц), 4,14 (2H, к, J=7,0 Гц), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,55-7,67 (3H, м), 7,75-7,80 (1H, м), 7,98 (1H, дд, J=8,1, 1,5 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 9,85-10,10 (1H, ш).

Приклад 46

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-(1-метилетил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

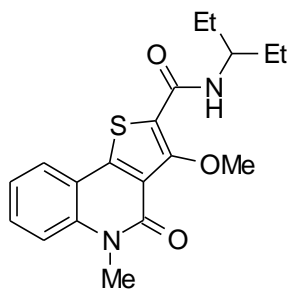


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 45, вказану в заголовку сполуку (164 мг, 56 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (200 мг, 0,51 ммоль) і N, N-діетил-N'-ізопропілетилендіаміну (120 мг, 0,76 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,20-1,35 (12H, м), 3,15-3,40 (6H, ш), 3,65-3,80 (2H, м), 3,89 (3H, с), 4,10-4,30 (1H, ш), 5,99 (2H, с), 7,33 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49-7,67 (4H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,97 (1H, дд, J=7,2, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 9,95-10,10 (1H, ш).

Приклад 47

Одержання N-(1-етилпропіл)-3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

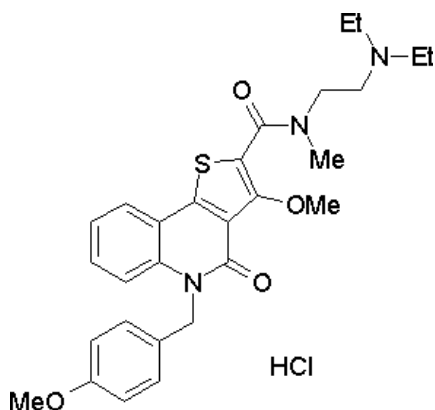


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і пентан-3-аміну.

PX/МС 359 (M+H).

5 Приклад 48

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-5-(4-метоксибензил)-N-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-5-(4-метоксибензил)-N-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід (4,90 г, 85 %) одержували у вигляді безбарвного масла із сполуки Допоміжного Прикладу 13 (4,50 г, 11,4 ммоль) і N, N-діетил-N'-метилетилендіаміну (2,40 мл, 14,8 ммоль).

15

Вказану в заголовку сполуку (490 мг, 91 %) одержували у вигляді білого порошку із одержаного таким чином N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-5-(4-метоксибензил)-N-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду (500 мг, 0,985 ммоль) за допомогою способу, подібного до способу, наведеного у Прикладі 30.

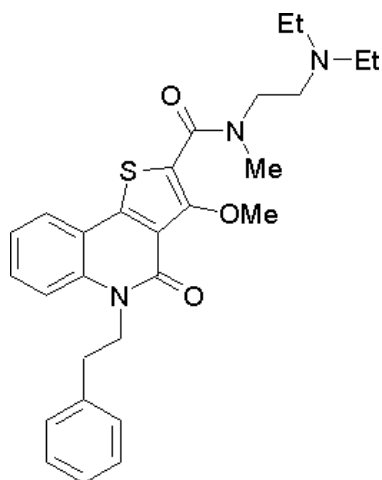
20

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,15-1,35 (6H, ш), 3,13 (3H, с), 3,10-3,40 (6H, ш), 3,70 (3H, с), 3,87 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,96 (3H, с), 5,52 (2H, с), 6,87 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,30 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,49-7,58 (2H, м), 7,92 (1H, д, J=7,8 Гц), 10,55 (1H, с).

Приклад 49

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

25

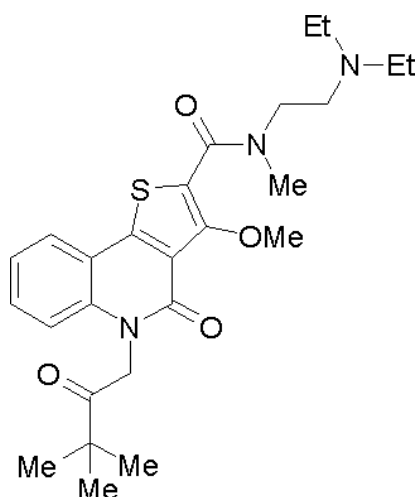


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 41, вказану в заголовку сполуку (45,1 мг, 28 %) одержували у вигляді безбарвного масла із сполуки Прикладу 121 (125 мг, 0,323 ммоль) і (2-брометил)бензолу (53,5 мкл, 0,387 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,75-1,05 (6H, ш), 2,25-2,70 (6H, ш), 2,92-2,97 (2H, м), 3,05 (3H, с), 3,40-3,55 (2H, ш), 3,88 (3H, с), 4,50 (2H, т, J=6,5 Гц), 7,20-7,26 (1H, м), 7,30-7,36 (5H, м), 7,63-7,75 (2H, м), 7,92 (1H, дд, J=7,8, 1,5 Гц).

Приклад 50

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-5-(3,3-диметил-2-охобутил)-3-метокси-N-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

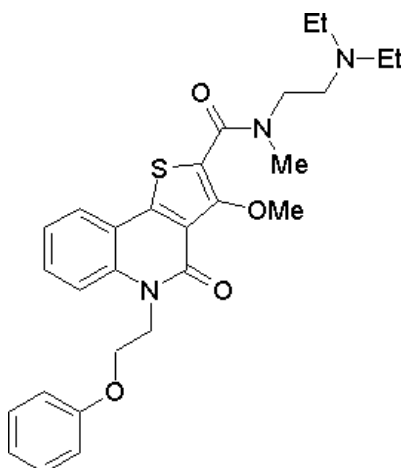


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 41, вказану в заголовку сполуку (45,1 мг, 28 %) одержували у вигляді безбарвного масла із сполуки Прикладу 121 (125 мг, 0,323 ммоль) і 1-бром-3,3-диметилбутан-2-ону (57,9 мкл, 0,441 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,70-1,10 (6H, ш), 1,30 (9H, с), 2,20-2,40 (6H, ш), 3,06 (3H, с), 3,40-3,60 (2H, ш), 3,87 (3H, с), 5,47 (2H, с), 7,28-7,34 (2H, м), 7,55-7,61 (1H, м), 7,92 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц).

Приклад 51

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-феноксиетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

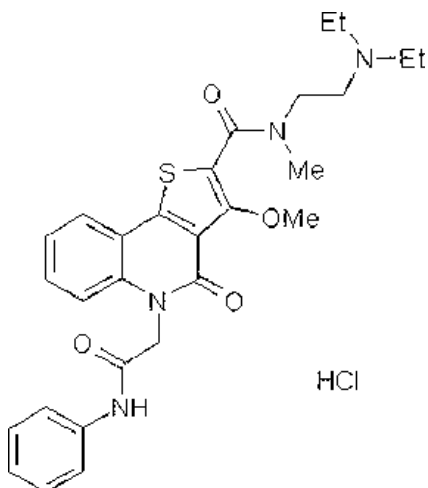


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 41, вказану в заголовку сполуку (75,1 мг, 43 %) одержували у вигляді безбарвного масла із сполуки Прикладу 121 (135 мг, 0,348 ммоль) і (2-бромоетокси)бензолу (105 мг, 0,522 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,70-1,10 (6H, ш), 2,20-2,70 (6H, ш), 3,05 (3H, с), 3,40-3,60 (2H, ш), 3,91 (3H, с), 4,30 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,73 (2H, т, J=5,9 Гц), 6,88-6,93 (3H, м), 7,22-7,36 (3H, м), 7,65 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,83 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,91 (1H, д, J=7,8 Гц).

Приклад 52

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-[2-оксо-2-(феніламіно)етил]-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



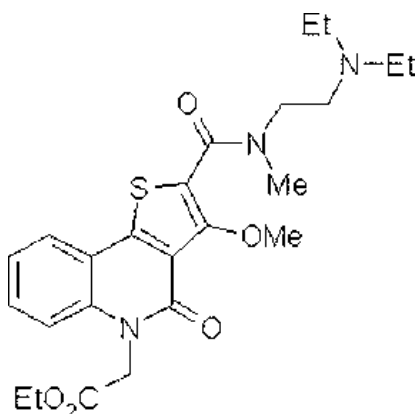
До розчину сполуки Прикладу 122 (150 мг, 0,336 ммоль), аніліну (39,8 мг, 0,437 ммоль) і НОВт (68,2 мг, 0,505 ммоль) у ДМФ (3 мл) додавали WSCD (96,8 мг, 0,505 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/1), одержуючи N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-[2-оксо-2-(феніламіно)етил]-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід у вигляді безбарвного масла.

Вказану в заголовку сполуку (65,2 мг, 35 %) одержували у вигляді білого порошку із одержаного таким чином N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-[2-оксо-2-(феніламіно)етил]-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду за допомогою способу, подібного до описаного у Прикладі 30.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,10-1,35 (6H, ш), 3,12 (3H, с), 3,15-3,40 (6H, ш), 3,75-3,90 (2H, ш), 3,92 (3H, с), 5,22 (2H, с), 7,07 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,29-7,38 (3H, м), 7,53-7,66 (4H, м), 7,96 (1H, дд, J=7,5, 1,4 Гц), 9,76 (1H, с), 10,51 (1H, с).

Приклад 53

Одержання етил [2-{[2-(діетиламіно)етил](метил)карбамоїл]-3-метокси-4-оксотієно[3,2-с]хінолін-5(4Н)-іл]ацетату



5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 41, вказану в заголовку сполуку (680 мг, 83 %) одержували у вигляді безбарвного масла із сполуки Прикладу 121 (670 мг, 1,73 ммоль) і етилбромацетату (229 мкл, 2,08 ммоль).

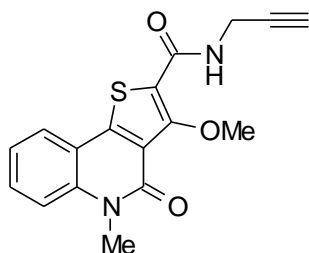
¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,70-1,10 (6Н, ш), 1,23 (3Н, т, J=7,1 Гц), 2,25-2,70 (6Н, м), 3,06 (3Н, с), 3,40-3,60 (2Н, ш), 3,89 (3Н, с), 4,18 (2Н, к, J=7,1 Гц), 5,16 (2Н, с), 7,34 (1Н, т, J=7,7 Гц), 7,51 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,61 (1Н, т, J=8,1 Гц), 7,94 (1Н, д, J=7,7 Гц).

10

Приклад 54

Одержання 3-метокси-5-метил-4-оксо-N-проп-2-ін-1-іл-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

15



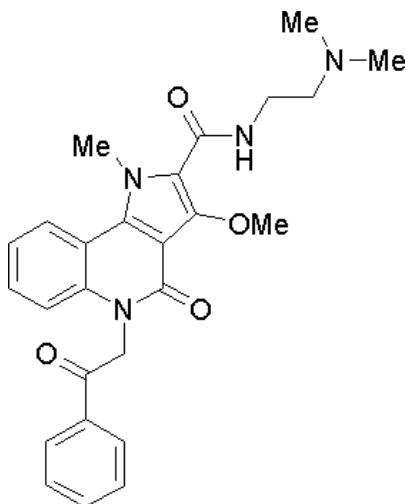
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і проп-2-ін-1-аміну.

20

РХ/МС 327 (М+Н).

Приклад 55

Одержання N-[2-(диметиламіно)етил]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



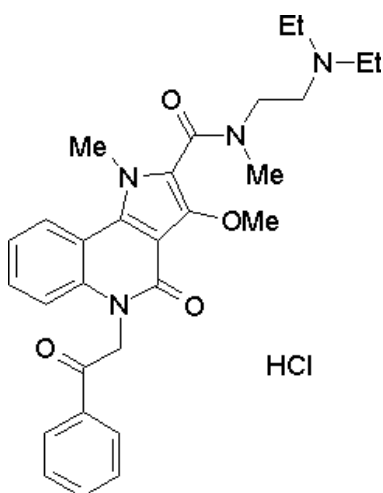
25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (65,0 мг, 61 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (90,0 мг, 0,231 ммоль) і N, N-диметилетилендіаміну (25,2 мкл, 0,300 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,22 (6H, c), 2,44 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,37-3,43 (2H, м), 3,98 (3H, c), 4,38 (3H, c), 5,97 (2H, c), 7,29-7,39 (2H, м), 7,45-7,51 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 8,11-8,19 (3H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 56

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N, 1-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



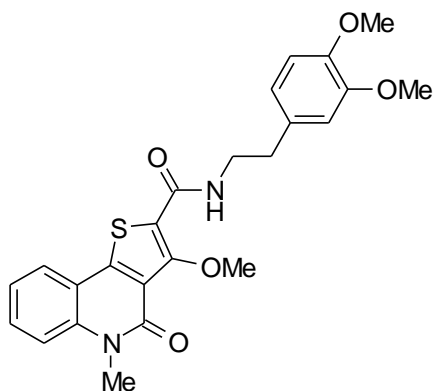
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N, 1-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксамід одержували у вигляді безбарвного масла із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (90,0 мг, 0,231 ммоль) і N, N-діетил-N'-метилетилендіаміну (48,6 мкл, 0,300 ммоль).

Вказану в заголовку сполуку (75,1 мг, 60 %) одержували у вигляді білого порошку із одержаного таким чином N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N, 1-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду за допомогою способу, подібного до описаного у Прикладі 30.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,15-1,31 (6H, ш), 2,95-3,40 (9H, ш), 3,80-3,95 (5H, м), 4,03 (3H, c), 5,98 (2H, c), 7,29-7,50 (3H, м), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 8,16-8,19 (2H, м), 8,34 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 9,80-10,15 (1H, ш).

Приклад 57

Одержання N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

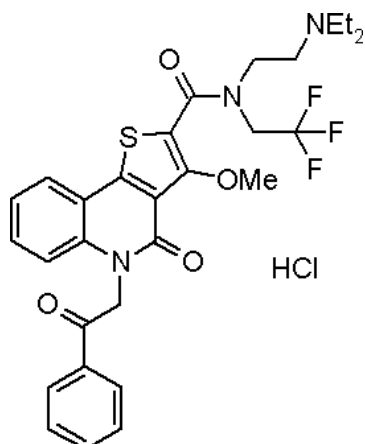


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 2-(3,4-диметоксифеніл)етанаміну.

РХ/МС 453 (M+H).

Приклад 58

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2,2,2-трифторетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 45, вказану в заголовку сполуку (12 мг, 7 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (116 мг, 0,29 ммоль) і N, N-діетил-N'-(2,2,2-трифторетил)етилендіаміну (70 мг, 0,35 ммоль).

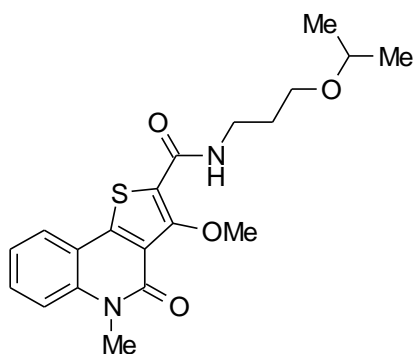
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,80-1,10 (6H, ш), 2,30-2,70 (6H, ш), 3,75 (2H, т, J=5,6 Гц), 4,02 (3H, с), 4,44 (2H, ш д, J=7,8 Гц), 5,86 (2H, с), 7,04 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,26 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,47 (1H, тд, J=8,7, 1,5 Гц), 7,56 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,65-7,70 (1H, м), 7,83 (1H, дд, J=7,8, 1,5 Гц), 8,11 (2H, д, J=7,2 Гц).

10

Приклад 59

15

Одержання 3-метокси-5-метил-N-[3-(1-метилетокси)пропіл]-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



20

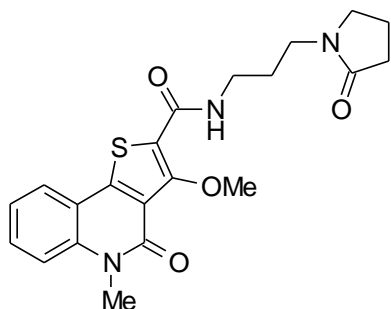
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 3-(1-метилетокси)пропан-1-аміну.

РХ/МС 389 (M+H).

Приклад 60

25

Одержання 3-метокси-5-метил-4-оксо-N-[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

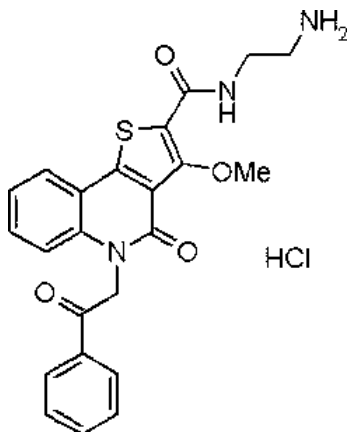


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-(3-амінопропіл)піролідін-2-ону.

РХ/МС 414 (М+Н).

Приклад 61

- 5 Одержання N-(2-аміноетил)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

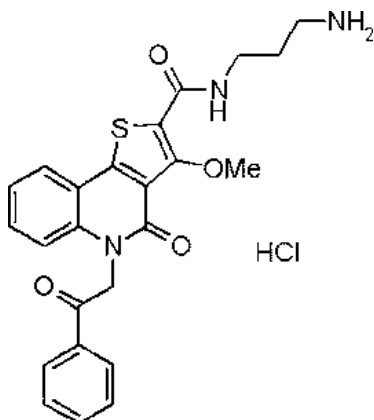


- 10 Розчин сполуки Прикладу 64 (90 мг, 0,17 ммоль) і 4N етилацетатний розчин гідрохлориду (10 мл) в етилацетаті (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Одержаний залишок збирали за допомогою фільтрації, промивали етилацетатом і діетиловим етером, і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (78 мг, 97 %) у вигляді білого порошку.

- 15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,02 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,62 (2H, к, J=6,0 Гц), 4,06 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,36 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,57-7,59 (3H, м), 7,65 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,94 (3H, ш с), 8,06 (1H, дд, J=8,1, 1,5 Гц), 8,16-8,23 (3H, м).

Приклад 62

- 20 Одержання N-(3-амінопропіл)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

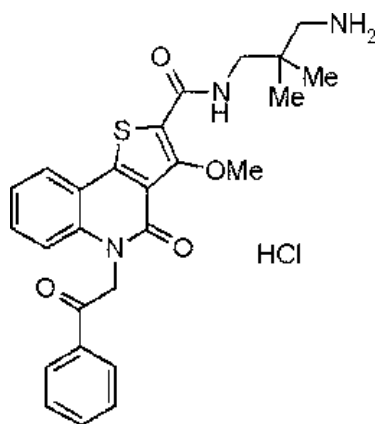


- 25 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 61, вказану в заголовку сполуку (121 мг, 100 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 65 (130 мг, 0,24 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,80-1,90 (2H, м), 2,85 (2H, т, J=7,4 Гц), 3,33-3,49 (2H, м), 4,04 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,36 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,56-7,67 (3H, м), 7,75-7,80 (4H, м), 8,05 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,16-8,23 (3H, м).

- 30 Приклад 63

Одержання N-(3-аміно-2,2-диметилпропіл)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

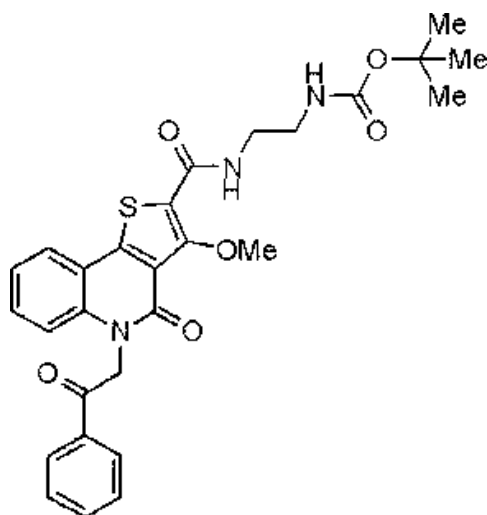


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 61, вказану в заголовку сполуку (123 мг, 92 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 66 (150 мг, 0,26 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,01 (6H, с), 2,69 (2H, к, J=6,0 Гц), 3,32 (2H, д, J=6,6 Гц), 4,08 (3H, с), 6,01 (2H, с), 7,34 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,57-7,67 (3H, м), 7,78 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,90 (3H, ш с), 8,06 (1H, дд, J=8,1, 1,5 Гц), 8,17-8,19 (3H, м).

Приклад 64

Одержання трет-бутил [2-({[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)етил]карбамату

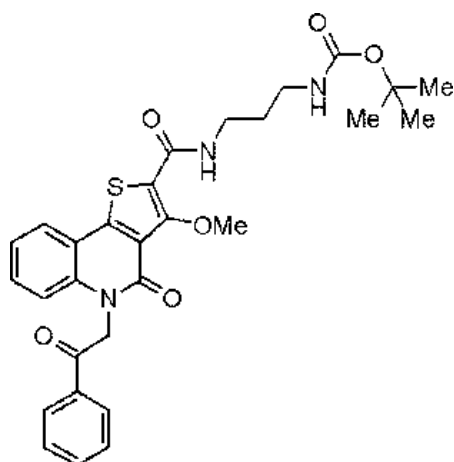


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (136 мг, 50 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (200 мг, 0,51 ммоль) і трет-бутил N-(2-аміноетил)карбамату (122 мг, 0,76 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,37 (9H, с), 3,10-3,20 (2H, м), 3,37-3,41 (2H, м), 4,04 (3H, с), 6,00 (2H, с), 6,99 (1H, ш т), 7,35 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,55-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,04-8,07 (2H, м), 8,16-8,19 (2H, м).

Приклад 65

Одержання трет-бутил [3-({[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)пропіл]карбамату

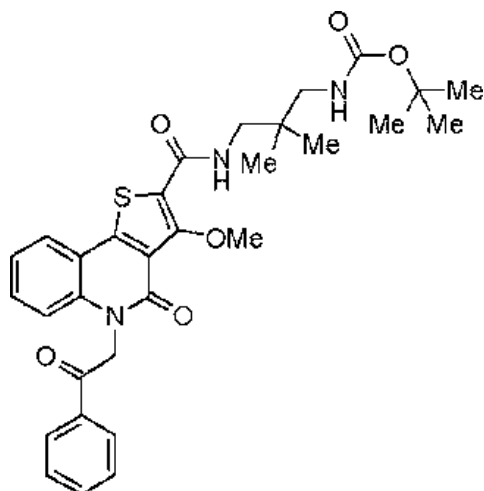


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (136 мг, 50 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (200 мг, 0,51 ммоль) і трет-бутил N-(3-амінопропіл)карбамату (133 мг, 0,76 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,32 (9H, с), 1,60-1,70 (2H, м), 2,90-3,00 (2H, м), 3,25-3,35 (2H, м), 4,05 (3H, с), 6,00 (2H, с), 6,91 (1H, ш т), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,55-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,2 Гц), 8,05 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,17-8,19 (3H, м).

Приклад 66

Одержання трет-бутил [3-([3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл)аміно)-2,2-диметилпропіл]карбамату

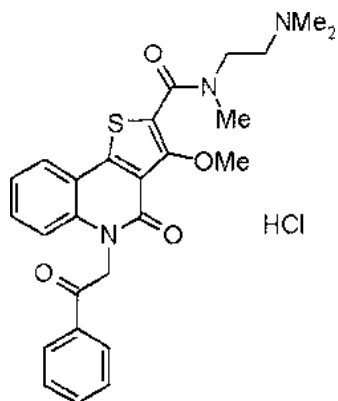


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (205 мг, 69 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (200 мг, 0,51 ммоль) і 1-Вос-аміно-2,2-диметил-1,3-пропандіаміну (154 мг, 0,76 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,42 (9H, с), 2,81 (2H, д, J=6,3 Гц), 3,13 (2H, д, J=6,3 Гц), 4,09 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,11 (1H, ш т), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,56-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,05 (1H, дд, J=8,1, 1,5 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,37 (1H, ш т).

Приклад 67

Одержання N-[2-(диметиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



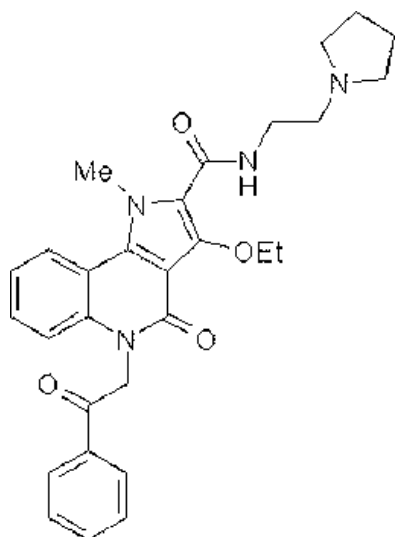
До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 7 (200 мг, 0,51 ммоль), N, N, N'-триметилетилендіаміну (78 мг, 0,76 ммоль) і HOBt (103 мг, 0,76 ммоль) у ДМФ (5 мл) додавали WSCD (145 мг, 0,76 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=2/1), одержуючи N-[2-(диметиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід (180 мг) у вигляді безбарвної аморфної речовини.

15 До розчину N-[2-(диметиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду (180 мг, 0,38 ммоль) в етилацетаті (10 мл) додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (0,1 мл), і одержаний осад збирали за допомогою фільтрації, промивали діетиловим етером і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (144 мг, 55 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,15 (6H, т, J=7,1 Гц), 3,10 (3H, с), 3,39-3,50 (4H, м), 3,87 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,33 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,48 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,56 (1H, тд, J=8,7, 1,2 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,96 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,18 (2H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 68

Одержання 3-етокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5-дигідроді-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



25

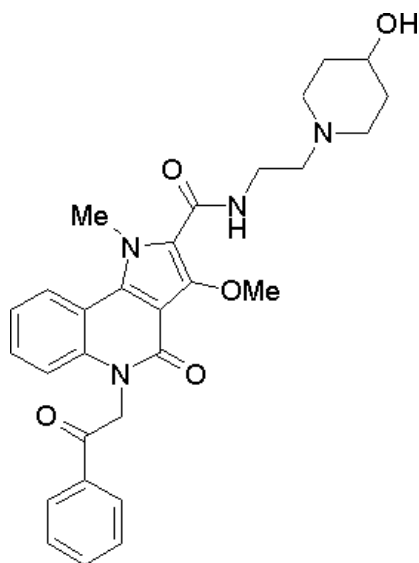
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (44,0 мг, 18 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 30 (200 мг, 0,495 ммоль) і 1-(2-аміноетил)піролідину (82,1 мкл, 0,644 ммоль).

30 ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,32 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,65-1,75 (4H, ш), 2,40-2,55 (4H, ш), 2,62 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,05-3,47 (2H, м), 4,29 (2H, к, $J=7,0$ Гц), 4,39 (3H, с), 5,96 (2H, с), 7,29-7,39 (2H,

м), 7,48 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,12-8,19 (3H, м), 8,38 (1H, д, J=8,4 Гц).

Приклад 69

Одержання N-[2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)етил]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

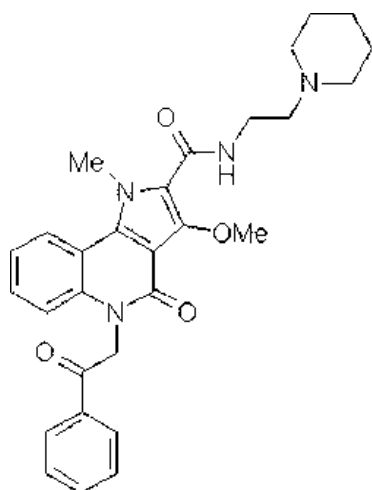


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (210 мг, 79 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і 4-(2-аміноетил)циклогексанолу (96,0 мг, 0,606 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35-1,50 (2H, ш), 1,70-1,80 (2H, ш), 2,00-2,15 (2H, ш), 2,45-2,55 (2H, ш), 2,70-2,85 (2H, ш), 3,35-3,50 (3H, м), 4,01 (3H, с), 4,38 (3H, с), 4,56 (1H, д, J=4,5 Гц), 5,97 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,48 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,2 Гц), 8,12-8,19 (3H, м), 8,38 (1H, д, J=8,4 Гц).

Приклад 70

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піперидин-1-ілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

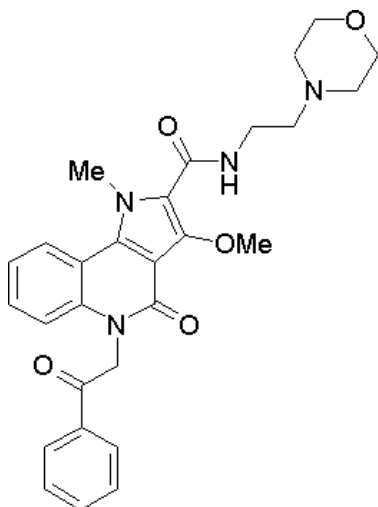


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (230 мг, 90 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і 1-(2-аміноетил)піперидину (94,9 мкл, 0,666 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,30-1,65 (6H, ш), 2,30-2,60 (6H, ш), 3,40-3,45 (2H, м), 4,01 (3H, с), 4,38 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,39 (2H, м), 7,45-7,51 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,78 (1H, м), 8,11-8,19 (3H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 71

Одержання 3-метокси-1-метил-N-(2-морфолін-4-ілетил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (210 мг, 82 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і 1-(2-аміноетил)морфоліну (87,4 мкл, 0,666 ммоль).

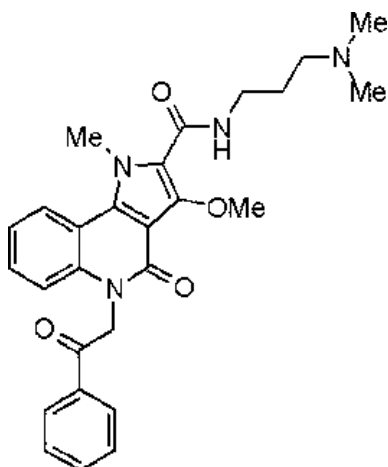
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,40-2,55 (6H, ш), 3,40-3,50 (2H, ш), 3,61 (4H, т, J=4,2 Гц), 4,01 (3H, с), 4,37 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,48 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,4 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,12-8,19 (3H, м), 8,38 (1H, д, J=8,4 Гц).

10

Приклад 72

Одержання N-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

15



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (163 мг, 67 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і N, N-диметилпропан-1,3-діаміну (80,0 мкл, 0,666 ммоль).

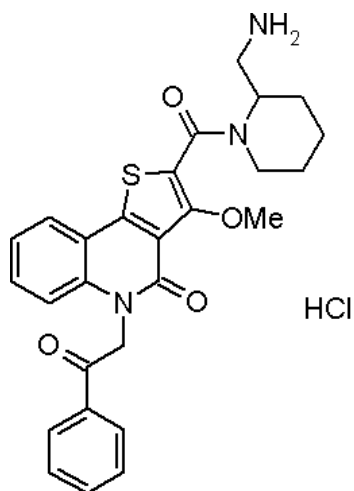
20

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,75-1,84 (2H, м), 2,43 (6H, с), 2,65 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,34-3,41 (2H, м), 4,00 (3H, с), 4,32 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,45-7,51 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,74-7,78 (1H, м), 8,11-8,19 (3H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 73

Одержання 2-[[2-(амінометил)піперидин-1-іл]карбоніл]-3-метокси-5-(2-оксо-2-фенілетил)тісно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону гідрохлориду

25



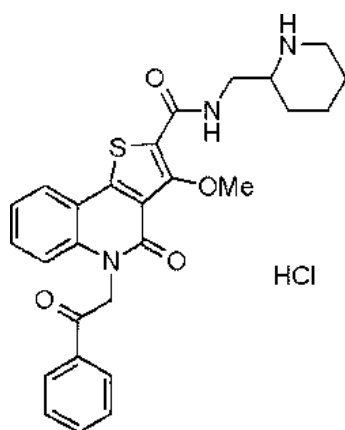
До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 7 (150 мг, 0,38 ммоль), 2-(Вос-амінометил)піперидину (122 мг, 0,58 ммоль) і HOBt (77 мг, 0,58 ммоль) у ДМФ (5 мл) додавали WSCD (109 мг, 0,58 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан= від 1/1 до 2/1), одержуючи трет-бутил [(1-{[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}піперидин-2-іл)метил]карбамат (150 мг) у вигляді безбарвного масла.

15 Розчин одержаного трет-бутил [(1-{[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}піперидин-2-іл)метил]карбамату (150 мг) і 4N етилацетатний розчин гідрохлориду (8 мл) в етилацетаті (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Одержаний осад збирали за допомогою фільтрації, промивали діетиловим етером і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (133 мг, 67 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,40-1,90 (6H, м), 3,00-3,15 (2H, м), 3,20-3,30 (1H, м), 3,60-3,80 (1H, м), 3,90 (3H, с), 4,75-4,90 (1H, ш), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,48-7,67 (4H, м), 7,77 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,85-8,00 (4H, м), 8,16-8,19 (2H, м).

Приклад 74

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(піперидин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

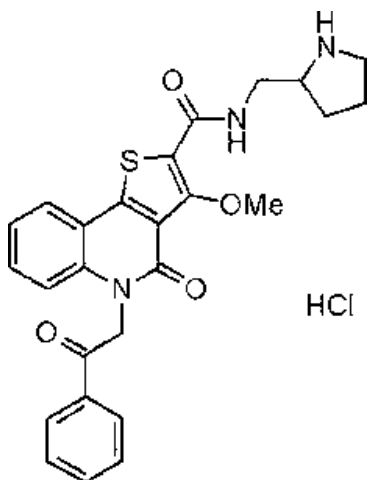


25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (95 мг, 53 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (150 мг, 0,38 ммоль) і 2-амінометил-N-Вос-піперидину (122 мг, 0,57 ммоль).

30 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,44-1,91 (6H, м), 2,85 (1H, к, J=12,0 Гц), 3,26 (2H, д, J=12,0 Гц), 3,47-3,55 (1H, м), 3,62-3,69 (1H, м), 4,06 (3H, с), 6,01 (2H, с), 7,36 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,57-7,67 (3H, м), 7,78 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,07 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,18 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,27 (1H, т, J=6,2 Гц), 8,50-8,70 (1H, м), 8,70-8,85 (1H, м).

Приклад 75
 Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(піролідин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



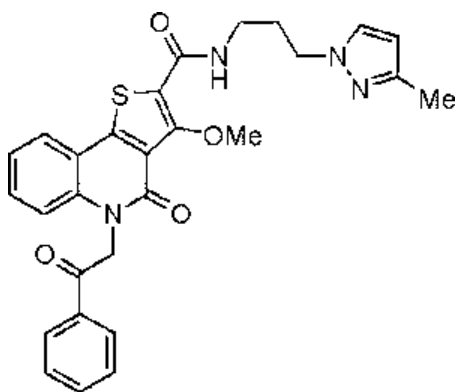
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (126 мг, 65 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (150 мг, 0,38 ммоль) і 2-амінометил-N-Вос-піролідину (122 мг, 0,57 ммоль).

10 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,63-1,75 (1H, м), 1,83-2,10 (3H, м), 3,11-3,27 (2H, м), 3,61-3,76 (3H, м), 4,08 (3H, с), 6,01 (2H, с), 7,36 (1H, т, $J=7,5$ Гц), 7,51 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,57-7,67 (3H, м), 7,78 (1H, т, $J=7,5$ Гц), 8,07 (1H, дд, $J=7,8, 1,2$ Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,40 (1H, т, $J=5,9$ Гц), 8,80-9,20 (2H, ш).

Приклад 76

15 Одержання 3-метокси-N-[3-(3-метил-1H-піразол-1-іл)пропіл]-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

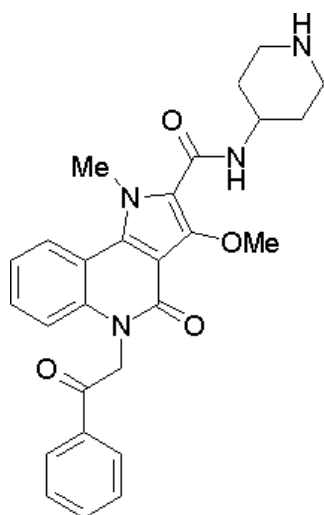


20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (113 мг, 58 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (150 мг, 0,38 ммоль) і (3-метилпіразол-1-іл)пропанаміну (79 мг, 0,57 ммоль).

25 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2,02 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,15 (3H, с), 3,26-3,35 (2H, м), 4,04 (3H, с), 4,09 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, $J=7,5$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,55-7,67 (4H, м), 7,77 (1H, т, $J=7,5$ Гц), 8,05 (1H, дд, $J=8,1, 1,2$ Гц), 8,03-8,19 (4H, м).

Приклад 77

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



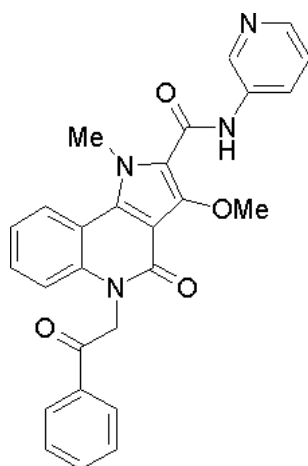
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, трет-бутил 4-((3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат (615 мг) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (404 мг, 1,00 ммоль) і 4-аміно-1-Вос-піперидину (260 мг, 1,33 ммоль).

Одержаний таким чином трет-бутил 4-((3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат (610 мг) і трифтороцтову кислоту (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/метанол=20/1) і одержану тверду речовину перекристалізовували з етилацетат-етанол, одержуючи вказану в заголовку сполуку (430 мг, 85 %) у вигляді білих кристалів.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,34-1,46 (2Н, м), 1,78-1,84 (2Н, м), 1,90-2,20 (1Н, ш), 2,50-2,60 (2Н, м), 2,85-3,00 (2Н, ш), 3,80-3,95 (1Н, м), 3,98 (3Н, с), 4,32 (3Н, с), 5,97 (2Н, с), 7,29-7,39 (2Н, м), 7,45-7,50 (1Н, м), 7,63 (2Н, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1Н, т, J=7,5 Гц), 7,86 (1Н, д, J=7,8 Гц), 8,16-8,18 (2Н, м), 8,37 (1Н, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 78

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піридин-3-іл-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



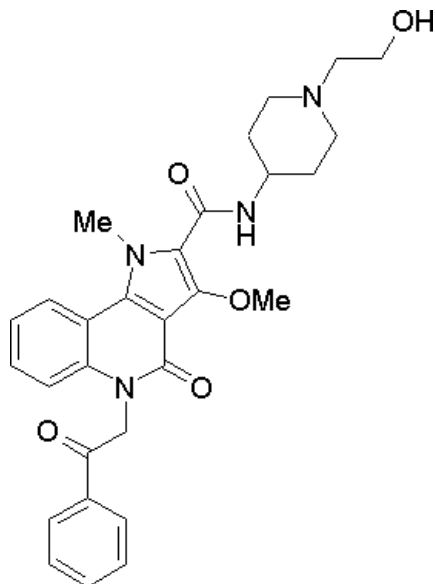
Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль), 3-амінопіридину (60,6 мг, 0,644 ммоль), НАТУ (245 мг, 0,644 ммоль), N, N'-діізопропілетиламіну (336 мкл, 1,93 ммоль) і ДМФ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску.

Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат) і одержану тверду речовину перекристалізовували з ТГФ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (83,0 мг, 36 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4.07 (3H, с), 4.33 (3H, с), 6.00 (2H, с), 7.32-7.44 (3H, м), 7.49-7.54 (1H, м), 7.64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7.77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8.17-8.22 (3H, м), 8.33 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 8.41 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 8.91 (1H, д, J=2,1 Гц), 10.31 (1H, с).

Приклад 79

Одержання N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



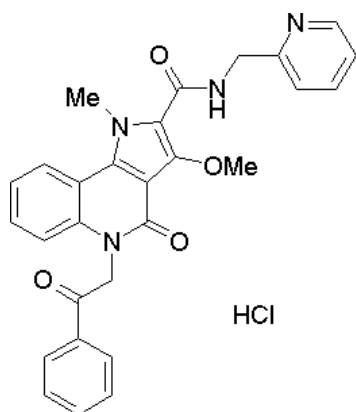
1) Суміш сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,399 ммоль), 2-брометанолу (42,5 мкл, 0,599 ммоль), карбонату калію (248 мг, 1,80 ммоль) і ДМФ (5 мл) перемішували при 100 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат) і одержану тверду речовину перекристалізовували з етилацетат-етанол, одержуючи вказану в заголовку сполуку (68,0 мг, 33 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1.51-1.62 (2H, м), 1.75-1.90 (2H, ш), 2.18 (2H, т, J=10.5 Гц), 2.40 (2H, т, J=5,9 Гц), 2.70-2.85 (2H, ш), 3.47-3.52 (2H, м), 3.75-3.90 (1H, ш), 3.98 (3H, с), 4.32-4.38 (4H, м), 5.97 (2H, с), 7.29-7.39 (2H, м), 7.47 (1H, т, J=7,6 Гц), 7.63 (2H, т, J=7,6 Гц), 7.76 (1H, т, J=7,1 Гц), 7.87 (1H, д, J=7,5 Гц), 8.17 (2H, д, J=7,6 Гц), 8.37 (1H, д, J=8,4 Гц).

2) Білий порошок перекристалізовували з етанол-вода, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білих кристалів. Температура плавлення 202°C

Приклад 80

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



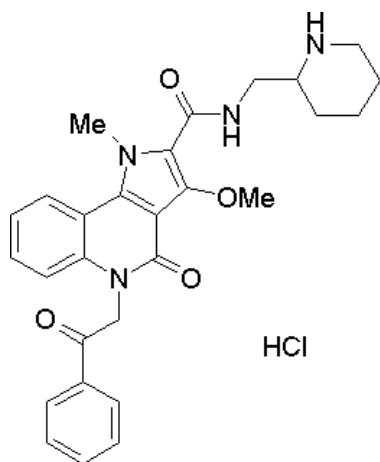
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і 2-(амінометил)піридину (69,6 мг, 0,644 ммоль).

Вказану в заголовку сполуку (222 мг, 87 %) одержували у вигляді білого порошку із одержаного таким чином 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду за допомогою способу, подібного до описаного у Прикладі 30.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,08 (3H, с), 4,34 (3H, с), 4,85 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,98 (2H, с), 7,30-7,42 (2H, м), 7,47-7,52 (1H, м), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,74-7,85 (3H, м), 8,16-8,19 (2H, м), 8,31-8,40 (2H, м), 8,77-8,84 (2H, м).

Приклад 81

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(піперидин-2-ілметил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

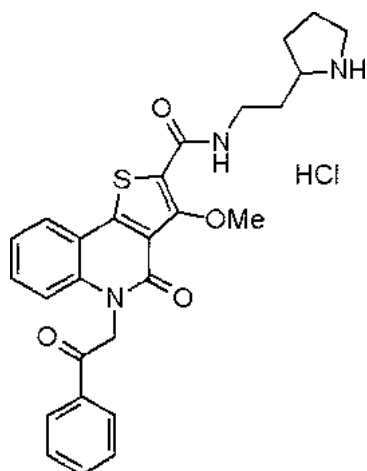


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (230 мг, 89 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і 2-(амінометил)-1-N-Вос-піперидину (138 мг, 0,644 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,40-1,95 (6H, ш), 2,70-2,95 (1H, ш), 3,15-3,35 (2H, ш), 3,46-3,69 (2H, м), 4,03 (3H, с), 4,36 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,30-7,41 (2H, м), 7,47-7,52 (1H, м), 7,64 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,16-8,25 (3H, м), 8,39 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 8,55-8,75 (1H, ш), 8,75-8,90 (1H, ш).

Приклад 82

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоксаміду гідрохлориду

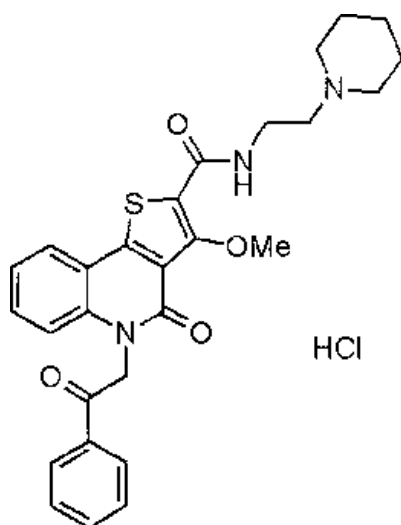


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (114 мг, 47 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (150 мг, 0,38 ммоль) і 2-аміноетил-N-Вос-піролідину (122 мг, 0,57 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,50-1,65 (1H, м), 1,80-2,10 (5H, м), 2,14-2,25 (1H, м), 3,10-3,20 (2H, м), 3,35-3,60 (2H, м), 4,05 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,56-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,05 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,16-8,20 (3H, м), 8,50-9,50 (2H, ш).

Приклад 83

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піперидин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

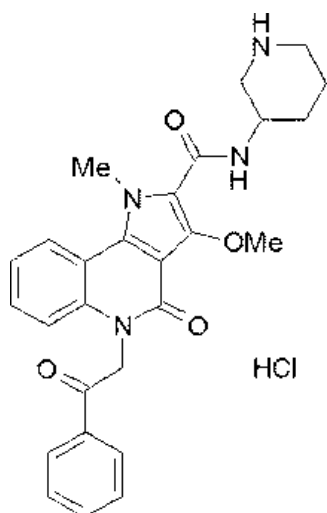


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 67, вказану в заголовку сполуку (147 мг, 53 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (200 мг, 0,51 ммоль) і 1-(2-аміноетил)піперидину (98 мг, 0,76 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,30-1,50 (1H, м), 1,65-1,80 (5H, м), 2,85-3,00 (2H, м), 3,26 (2H, ш д, J=5,1 Гц), 3,53 (2H, ш д, J=11,1 Гц), 3,73 (2H, к, J=5,7 Гц), 4,06 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,36 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,57-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,06 (1H, дд, J=8,1, 1,5 Гц), 8,16 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,19 (1H, с), 8,40 (1H, т, J=5,7 Гц), 9,80-9,90 (1H, ш).

Приклад 84

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піперидин-3-іл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

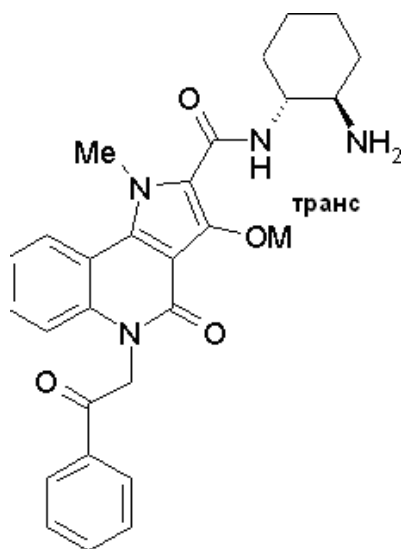


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (67,1 мг, 27 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і 3-аміно-1-N-Вос-піперидину (129 мг, 0,644 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,55-2,05 (4H, м), 2,75-3,00 (2H, м), 3,20 (1H, д, J=13,2 Гц), 3,25-3,40 (1H, ш), 3,99 (3H, с), 4,20-4,30 (1H, ш), 4,31 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,30-7,41 (2H, м), 7,46-7,52 (1H, м), 7,64 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 8,05 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,3, 1,4 Гц), 8,85-9,05 (2H, ш).

Приклад 85

Одержання N-[транс-2-аміноциклогексил]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, N-[транс-2-аміноциклогексил]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлорид одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і N-Вос-транс-1,2-діаміноциклогексану (138 мг, 0,644 ммоль).

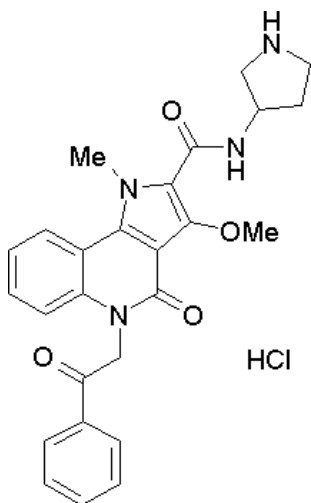
До одержаного таким чином N-[транс-2-аміноциклогексил]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат: етилацетат/метанол=20/1) і одержану тверду речовину перекристалізовували з етилацетат-етанол, одержуючи вказану в заголовку сполуку (80,0 мг, 33 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,10-1,40 (4H, ш), 1,50-1,75 (4H, ш), 1,70-1,90 (1H, ш), 1,90-2,05 (1H, ш), 2,45-2,60 (1H, ш), 3,45-3,60 (1H, ш), 3,97 (3H, с), 4,30 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,39

(2H, м), 7,47 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,90 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,17 (2H, д, J=7,7 Гц), 8,37 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 86

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піролідин-3-іл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

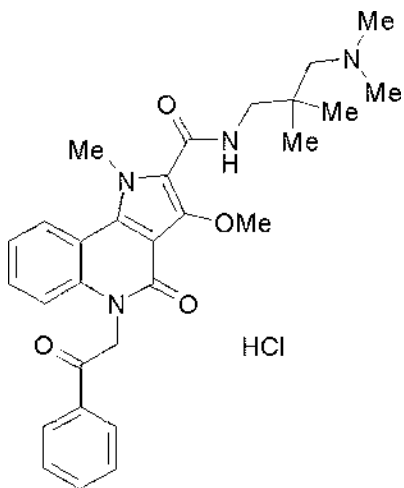


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (122 мг, 50 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і 3-аміно-1-N-Вос-піролідину (120 мг, 0,644 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,94-2,05 (1H, м), 2,20-2,32 (1H, м), 3,17-3,49 (4H, м), 4,00 (3H, с), 4,30 (3H, с), 4,58-4,69 (1H, м), 5,98 (2H, с), 7,30-7,40 (2H, м), 7,46-7,52 (1H, м), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 8,16-8,19 (2H, м), 8,26 (1H, д, J=6,9 Гц), 8,38 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 9,10-9,30 (2H, ш).

Приклад 87

Одержання N-[3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, N-[3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль).

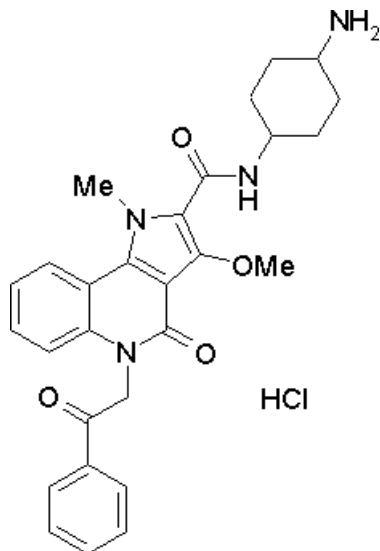
25

Вказану в заголовку сполуку (203 мг, 76 %) одержували у вигляді білого порошку із одержаного таким чином N-[3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду за допомогою способу, подібного до описаного у Прикладі 30.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,12 (6H, c), 2,86 (3H, c), 2,87 (3H, c), 3,03-3,07 (2H, ш), 3,33-3,40 (2H, ш), 4,04 (3H, c), 4,30 (3H, c), 5,99 (2H, c), 7,30-7,41 (2H, м), 7,46-7,52 (1H, м), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,16-8,21 (3H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 9,50-9,70 (1H, ш).

Приклад 88

- 5 Одержання N-(4-аміноциклогексил)-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

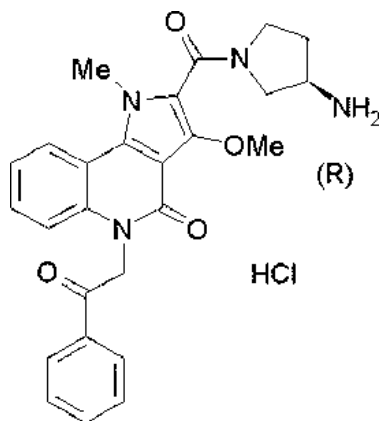


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (121 мг, 47 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і трет-бутил (4-аміноциклогексил)карбамату (138 мг, 0,644 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,18-1,34 (1H, ш), 1,55-1,75 (1H, ш), 1,75-1,90 (2H, ш), 1,95-2,20 (1H, ш), 2,60-2,81 (2H, м), 3,15-3,45 (3H, м), 4,01 (3H, c), 4,30 (3H, c), 5,98 (2H, c), 7,30-7,40 (2H, м), 7,46-7,51 (1H, м), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,74-7,79 (1H, м), 8,16-8,20 (3H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,3, 1,4 Гц), 8,65-8,95 (2H, ш).

Приклад 89

- 15 Одержання 2-[[[(3R)-3-амінопіролідін-1-іл]карбоніл]-3-метокси-1-метил-5-(2-оксо-2-фенілетил)-1,5-дигідро-4H-піроло[3,2-c]хінолін-4-ону гідрохлориду

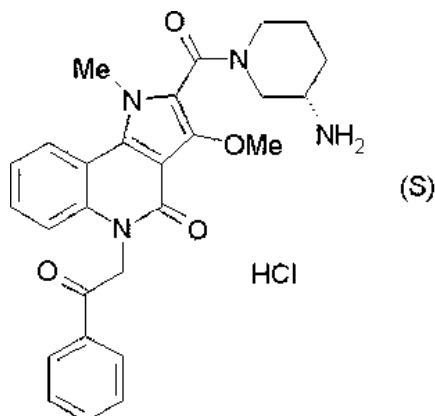


- 25 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (190 мг, 78 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і трет-бутил (3R)-піролідін-3-ілкарбамату (120 мг, 0,644 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,95-2,15 (1H, м), 2,15-2,40 (1H, м), 3,57-3,92 (8H, м), 4,03-4,10 (3H, ш), 5,98 (2H, c), 7,28-7,40 (2H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,30-8,50 (4H, ш).

Приклад 90

- 30 Одержання 2-[[[(3S)-3-амінопіперидин-1-іл]карбоніл]-3-метокси-1-метил-5-(2-оксо-2-фенілетил)-1,5-дигідро-4H-піроло[3,2-c]хінолін-4-ону гідрохлориду

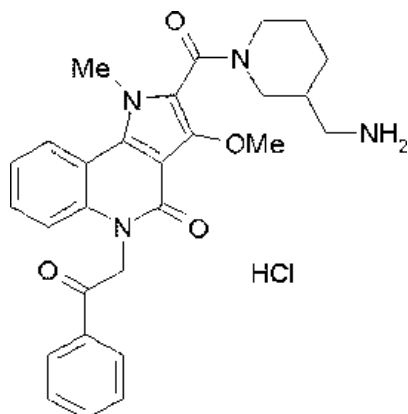


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (190 мг, 78 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і трет-бутил (3S)-піперидин-3-ілкарбамату (120 мг, 0,644 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,45-2,00 (3H, ш), 2,00-2,15 (1H, ш), 2,75-3,30 (4H, ш), 3,65-3,85 (0,5H, ш), 3,91 (3H, с), 4,03 (3H, с), 4,40-4,75 (0,5H, ш), 5,97 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,10-8,20 (5H, ш), 8,34 (1H, д, J=7,8 Гц).

Приклад 91

Одержання 2-[[3-(амінометил)піперидин-1-іл]карбоніл]-3-метокси-1-метил-5-(2-оксо-2-фенілетил)-1,5-дигідро-4H-піроло[3,2-с]хінолін-4-ону гідрохлориду

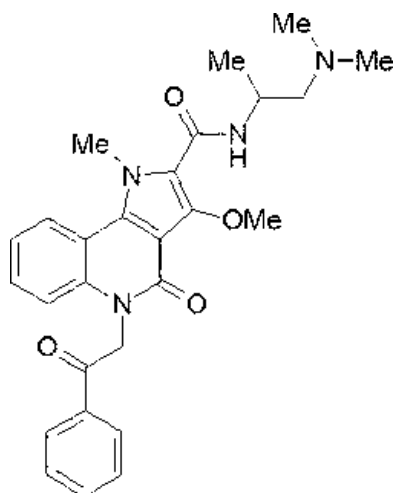


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (170 мг, 66 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і трет-бутил (піперидин-3-ілметил)карбамату (143 мг, 0,644 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,20-1,60 (2H, ш), 1,60-2,00 (3H, ш), 2,55-3,05 (3H, ш), 3,10-3,30 (1H, ш), 3,60-3,80 (1H, ш), 3,90 (3H, с), 4,01 (3H, с), 4,25-4,60 (1H, ш), 5,98 (2H, с), 7,28-7,39 (2H, м), 7,46 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,1 Гц), 7,90-8,25 (5H, ш), 8,33 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 92

Одержання N-[2-(диметиламіно)-1-метилетил]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

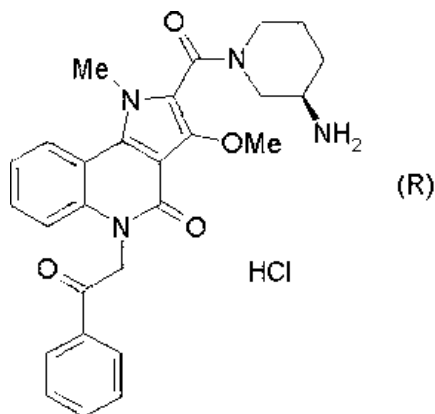


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (67,0 мг, 29 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (440 мг, 1,01 ммоль) і 1-(диметиламіно)ізопропіламіну (68,1 мг, 0,666 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,20 (3H, д, J=6,0 Гц), 2,20 (6H, с), 2,20-2,27 (1H, м), 2,39-2,46 (1H, м), 3,97 (3H, с), 3,98-4,10 (1H, м), 4,36 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,39 (2H, м), 7,45-7,51 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 7,96 (1H, д, J=6,6 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,1, 1,2 Гц).

Приклад 93

Одержання 2-[[[(3R)-3-амінопіперидин-1-іл]карбоніл]-3-метокси-1-метил-5-(2-оксо-2-фенілетил)-1,5-дигідро-4H-піроло[3,2-c]хінолін-4-ону гідрохлориду

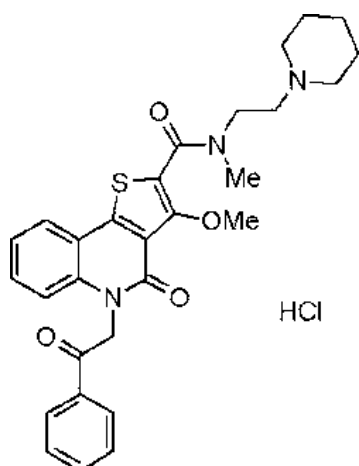


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (190 мг, 75 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і трет-бутил (3R)-піперидин-3-ілкарбамату (133 мг, 0,666 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,45-2,00 (3H, ш), 2,00-2,15 (1H, ш), 2,75-3,30 (4H, ш), 3,65-3,85 (0,5H, ш), 3,91 (3H, с), 4,03 (3H, с), 4,40-4,75 (0,5H, ш), 5,97 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,64 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,10-8,30 (5H, ш), 8,34 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 94

Одержання 3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піперидин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

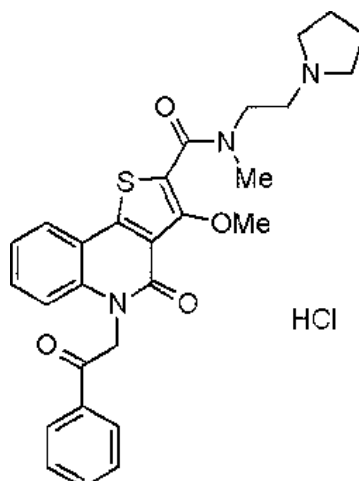


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 67, вказану в заголовку сполуку (154 мг, 73 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (150 мг, 0,38 ммоль) і 1-(2-N'-метиламіноетил)піперидину (108 мг, 0,76 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,25-1,45 (1H, м), 1,60-1,90 (4H, м), 2,80-3,00 (2H, ш), 3,11 (3H, с), 3,35-3,40 (2H, м), 3,40-3,65 (2H, ш), 3,80-3,90 (5H, м), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,48-7,67 (4H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,98 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (3H, м), 9,75-9,90 (1H, ш).

Приклад 95

Одержання 3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

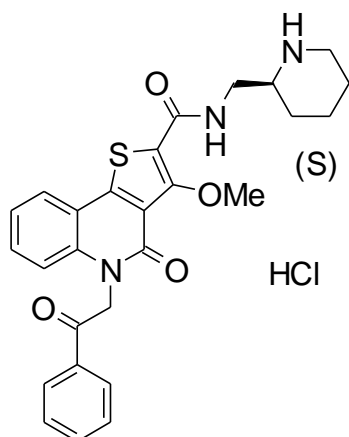


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 67, вказану в заголовку сполуку (153 мг, 74 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (150 мг, 0,38 ммоль) і 1-(2-N'-метиламіноетил)піролідину (98 мг, 0,76 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,75-2,10 (4H, м), 2,90-3,15 (5H, м), 3,35-3,50 (2H, м), 3,50-3,80 (2H, ш), 3,83-3,90 (5H, м), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,48-7,67 (4H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,97 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 10,35-10,65 (1H, ш).

Приклад 96

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-[(2S)-піперидин-2-ілметил]-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлорид

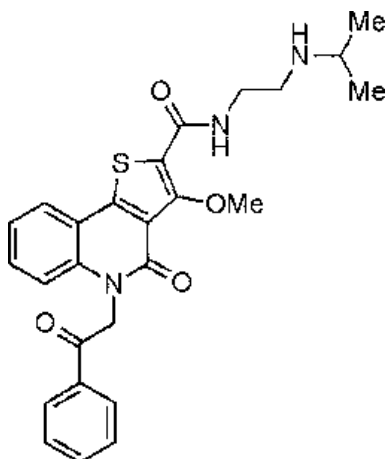


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (80 мг, 57 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (107 мг, 0,27 ммоль) і (S)-2-(Вос-амінометил)піперидину (58 мг, 0,27 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,35-1,90 (6H, м), 3,00-3,40 (4H, м), 3,90 (3H, с), 4,70-4,90 (1H, ш), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,48-7,67 (4H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,95-8,19 (6H, м).

Приклад 97

Одержання 3-метокси-N-{2-[(1-метилетил)аміно]етил}-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

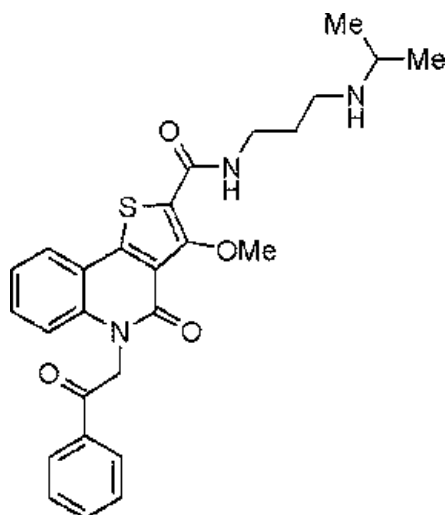


До суміші розчину сполуки Прикладу 61 (150 мг, 0,32 ммоль) і ацетону (0,2 мл) у метанолі (5 мл)-DMF (5 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (20 мг, 0,32 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат) і одержану тверду речовину білого кольору перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (69 мг, 45 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,09 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,83-2,89 (3H, м), 3,57 (2H, к, J=5,7 Гц), 4,16 (3H, с), 5,87 (2H, с), 7,02 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,26-7,28 (1H, м), 7,44-7,50 (1H, м), 7,56 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,66 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,91 (1H, дд, J=8,1, 1,2 Гц), 8,10-8,13 (3H, м).

Приклад 98

Одержання 3-метокси-N-{3-[(1-метилетил)аміно]пропіл}-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

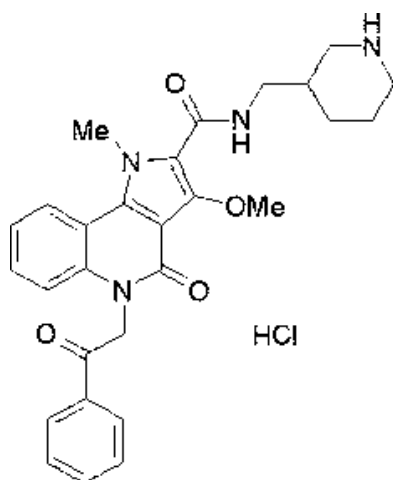


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 97, вказану в заголовку сполуку (9 мг, 5 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 62 (190 мг, 0,38 ммоль).

- 5 ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,08 (6H, д, $J=6,3$ Гц), 1,75-1,88 (2H, м), 2,73 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,76-2,85 (1H, м), 3,58 (2H, к, $J=6,4$ Гц), 4,14 (3H, с), 5,87 (2H, с), 7,02 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,20-7,28 (1H, м), 7,44-7,50 (1H, м), 7,56 (2H, т, $J=7,5$ Гц), 7,65-7,68 (1H, м), 7,80 (1H, ш т), 7,91 (1H, дд, $J=7,8, 1,2$ Гц), 8,10-8,13 (2H, м).

Приклад 99

- 10 Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(піперидин-3-ілметил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



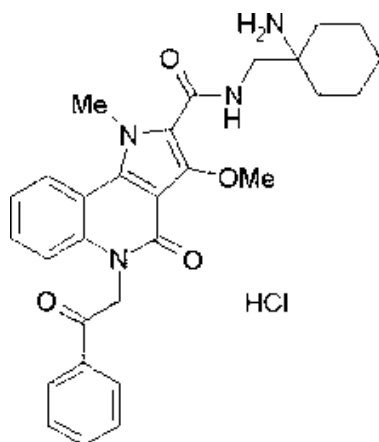
- 15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (190 мг, 75 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і трет-бутил 3-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (143 мг, 0,666 ммоль).

- 20 ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,15-1,35 (1H, ш), 1,50-1,90 (3H, ш), 1,95-2,15 (1H, ш), 2,64 (1H, т, $J=6,2$ Гц), 2,78 (1H, т, $J=5,7$ Гц), 3,15-3,45 (4H, ш), 4,01 (3H, с), 4,30 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,29-7,41 (2H, м), 7,48 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,64 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 7,76 (1H, т, $J=7,4$ Гц), 8,16-8,19 (3H, м), 8,37 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 8,55-8,85 (2H, ш).

Приклад 100

- Одержання N-[(1-аміноциклогексил)метил]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

25

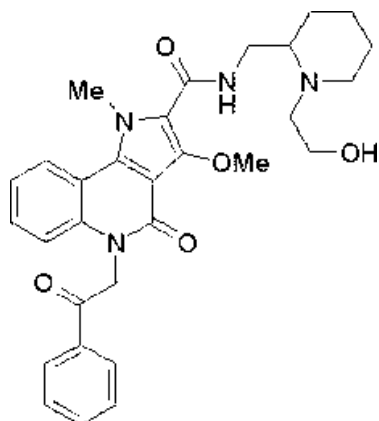


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (80,0 мг, 30 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і трет-бутил [1-(амінометил)циклогексил]карбамату (147 мг, 0,644 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,25-1,70 (10H, ш), 3,61 (2H, д, J=6,3 Гц), 4,04 (3H, с), 4,34 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,31-7,42 (2H, м), 7,50 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,80-8,00 (3H, ш), 8,16-8,22 (3H, м), 8,39 (1H, д, J=8,4 Гц).

Приклад 101

Одержання N-([1-(2-гідроксиетил)піперидин-2-іл]метил)-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

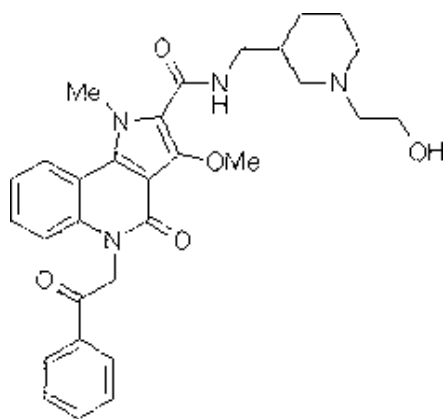


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 79, вказану в заголовку сполуку (47,1 мг, 39 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 81 (200 мг, 0,399 ммоль) і 2-брометанолу (24,2 мкл, 0,341 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,20-1,75 (6H, ш), 2,20-3,10 (5H, ш), 3,40-3,65 (4H, ш), 3,98-4,05 (3H, ш), 4,15-4,50 (4H, ш), 5,98 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,45-7,51 (1H, м), 7,64 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,00-8,20 (3H, м), 8,39 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 102

Одержання N-([1-(2-гідроксиетил)піперидин-3-іл]метил)-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

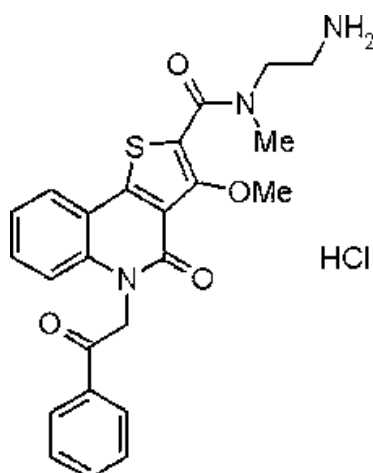


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 79, вказану в заголовку сполуку (85,2 мг, 50 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 99 (160 мг, 0,306 ммоль) і 2-брометанолу (65,0 мкл, 0,918 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,90-1,10 (1H, ш), 1,35-1,55 (1H, ш), 1,55-1,90 (4H, ш), 1,96 (1H, т, J=7,1 Гц), 2,36 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,72 (1H, д, J=9,9 Гц), 2,83 (1H, д, J=7,5 Гц), 3,15-3,30 (2H, ш), 3,45-3,51 (2H, м), 3,99 (3H, с), 4,30-4,34 (4H, м), 5,97 (2H, с), 7,29-7,39 (2H, м), 7,47 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,02 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,17 (2H, д, J=7,7 Гц), 8,37 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 103

Одержання N-(2-аміноетил)-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



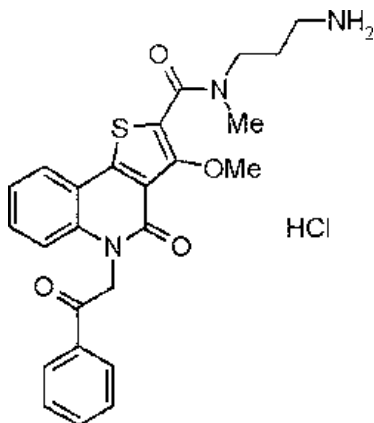
До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 7 (300 мг, 0,760 ммоль), 1-Вос-аміно-2-метиламіноетану гідрохлориду (321 мг, 1,52 ммоль), триетиламіну (154 мг, 1,52 ммоль) і HOBT (206 мг, 1,52 ммоль) у ДМФ (10 мл) додавали WSCD (290 мг, 1,52 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=2/1), одержуючи трет-бутил {2-[[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл](метил)аміно]етил}карбамат (230 мг) у вигляді безбарвного масла.

Розчин одержаного трет-бутил {2-[[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл](метил)аміно]етил}карбамату (230 мг) і 4N етилацетатного розчину гідрохлориду (8 мл) в етилацетаті (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний осад збирали за допомогою фільтрації, промивали діетиловим етером і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (178 мг, 48 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,00-3,10 (5H, м), 3,60-3,75 (2H, м), 3,89 (3H, с), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,56 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,80-7,98 (4H, м), 8,17 (2H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 104

- 5 Одержання N-(3-амінопропіл)-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



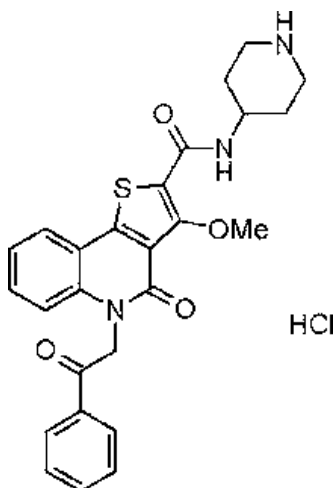
- 10 До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 7 (300 мг, 0,760 ммоль), 1-Вос-аміно-3-метиламінопропану (286 мг, 1,52 ммоль) і НОВт (206 мг, 1,52 ммоль) у ДМФ (10 мл) додавали WSCD (290 мг, 1,52 ммоль) при охолодженні на льоду, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=2/1), одержуючи трет-бутил {3-[[[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл](метил)аміно]пропіл}карбамат (230 мг) у вигляді некристалічної твердої речовини білого кольору.

- 20 Розчин одержаного трет-бутил {3-[[[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл](метил)аміно]пропіл}карбамату (230 мг) і 4N етилацетатного розчину гідрохлориду (8 мл) в етилацетаті (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний осад збирали за допомогою фільтрації, промивали діетиловим етером і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (216 мг, 54 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,80-2,00 (2H, м), 2,70-2,90 (2H, ш), 3,06 (3H, с), 3,45-3,60 (2H, м), 3,89 (3H, с), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,48-7,67 (4H, м), 7,75-7,79 (4H, м), 7,97 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,17-8,19 (2H, м).

Приклад 105

- 30 Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлорид

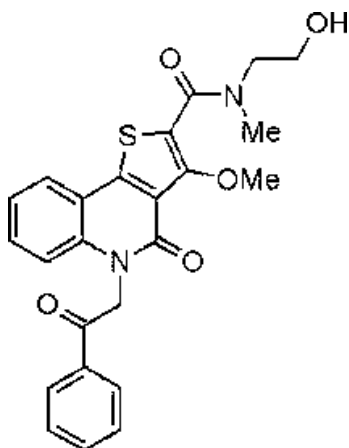


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (222 мг, 57 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (300 мг, 0,760 ммоль) і 4-аміно-1-Вос-піперидину (305 мг, 1,52 ммоль).

5 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,70-1,95 (2H, м), 2,05 (2H, д, $J=11,1$ Гц), 3,04 (2H, т, $J=11,1$ Гц), 3,29 (2H, д, $J=14,7$ Гц), 4,03-4,12 (4H, м), 6,00 (2H, с), 7,35 (1H, т, $J=7,5$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,59-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, $J=7,5$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=7,2$ Гц), 8,05 (1H, дд, $J=8,1, 1,2$ Гц), 8,18 (2H, д, $J=7,5$ Гц), 8,70-8,85 (2H, ш).

Приклад 106

10 Одержання N-(2-гідроксиетил)-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

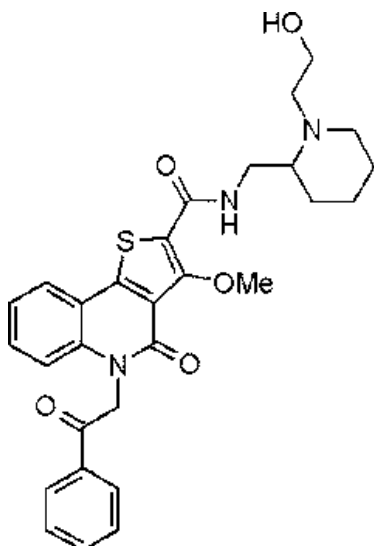


15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (1,16 г, 68 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (1,50 г, 3,80 ммоль) і N-метил-2-аміноетанолу (428 мг, 5,70 ммоль).

20 ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 3,00-3,10 (1H, ш), 3,21 (3H, с), 3,65-3,80 (2H, ш), 3,80-4,00 (2H, ш), 4,04 (3H, с), 5,86 (2H, с), 7,03 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,26 (1H, т, $J=7,5$ Гц), 7,47 (1H, тд, $J=7,8, 1,5$ Гц), 7,53-7,59 (2H, м), 7,65-7,71 (1H, м), 7,83 (1H, дд, $J=9,0, 1,2$ Гц), 8,10-8,13 (2H, м).

Приклад 107

Одержання N-([1-(2-гідроксиетил)піперидин-2-іл]метил)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



25

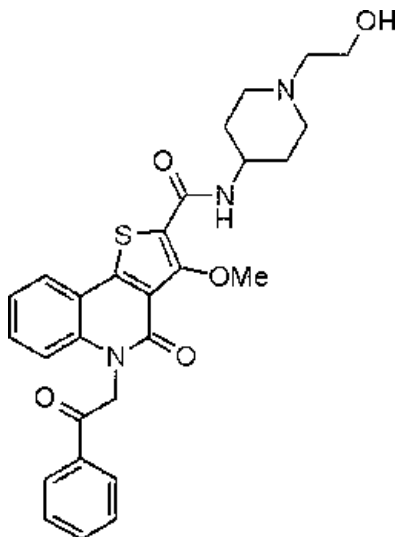
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 101, вказану в заголовку сполуку (29 мг, 29 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 74 (100 мг, 0,19 ммоль).

30 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,20-1,50 (3H, м), 1,50-1,80 (3H, м), 2,27 (1H, т, $J=9,5$ Гц), 2,35-2,60 (3H, м), 2,75-2,90 (1H, м), 2,95 (2H, д, $J=12,0$ Гц), 3,45-3,60 (4H, м), 4,44 (1H, т, $J=5,4$ Гц).

Гц), 6,00 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,57 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,05 (1H, д, J=7,2 Гц), 8,10 (1H, т, J=4,2 Гц), 8,18 (2H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 108

- 5 Одержання N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

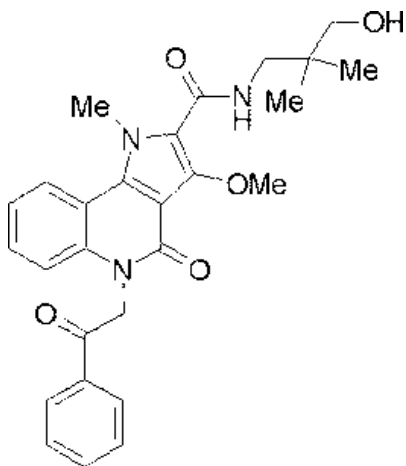


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 101, вказану в заголовку сполуку (41 мг, 27 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 105 (150 мг, 0,29 ммоль).

- 15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,55-1,75 (2H, м), 1,84 (2H, д, J=9,6 Гц), 2,18 (2H, т, J=10,2 Гц), 2,37-2,44 (2H, м), 2,77 (2H, д, J=10,8 Гц), 3,46-3,52 (2H, м), 3,75-3,85 (1H, м), 4,04 (3H, с), 4,38 (1H, т, J=5,4 Гц), 6,00 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,57 (1H, дд, J=7,2, 1,5 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,71-7,80 (2H, м), 8,05 (1H, дд, J=7,2, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м).

Приклад 109

- 20 Одержання N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

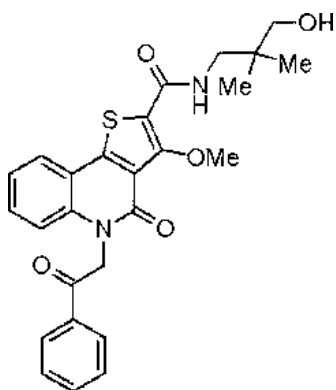


- 25 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (190 мг, 62 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і 3-аміно-2,2-диметил-1-пропанолу (66,4 мг, 0,644 ммоль).

- 30 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,88 (6H, с), 3,22-3,24 (4H, м), 4,02 (3H, с), 4,34 (3H, с), 4,78 (1H, т, J=8,3 Гц), 5,98 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,45-7,51 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 8,10-8,19 (3H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 110

Одержання N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



5

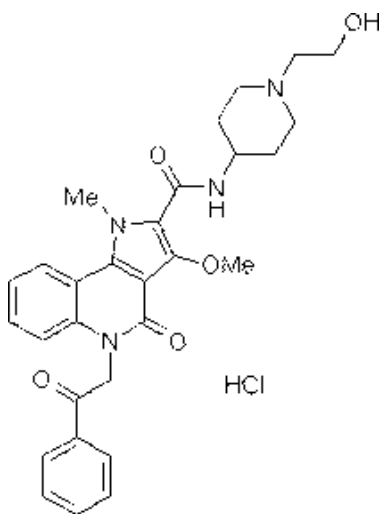
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (251 мг, 69 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (300 мг, 0,76 ммоль) і 3-аміно-2,2-диметил-1-пропанолу (118 мг, 1,14 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,89 (6H, с), 3,25-3,35 (4H, м), 4,04 (3H, с), 4,99 (1H, т, J=4,8 Гц), 6,00 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,57 (1H, дд, J=7,2, 1,2 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,05 (1H, дд, J=7,2, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,29 (1H, т, J=5,7 Гц).

Приклад 111

Одержання N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

15



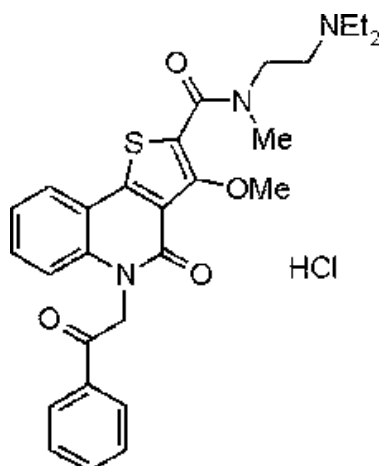
До розчину сполуки Прикладу 79 (150 мг, 0,290 ммоль) в етилацетат (4 мл)/етанол (6 мл) додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (80,0 мкл). Одержаний залишок збирали за допомогою фільтрації, промивали етилацетатом і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (72 мг, 45 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,88-2,20 (4H, ш), 3,05-3,65 (6H, ш), 3,74-3,82 (2H, ш), 3,90-4,15 (4H, ш), 4,28 (3H, с), 5,30-5,45 (1H, м), 5,98 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,46-7,51 (1H, м), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,09-8,19 (3H, м), 8,37 (1H, д, J=7,5 Гц), 9,75-10,10 (1H, ш).

Приклад 112

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

30

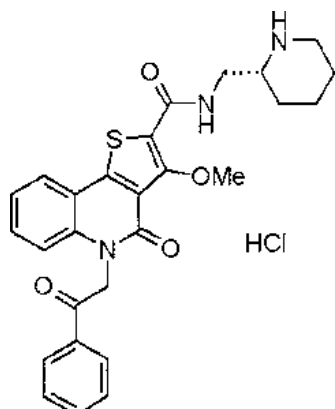


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 30, вказану в заголовку сполуку (289 мг, 82 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (330 мг, 0,65 ммоль) і N, N-діетил-N'-метилетилендіаміну (149 мг, 1,14 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,20-1,40 (6H, ш), 3,10-3,40 (6H, м), 3,58 (3H, с), 3,84-3,90 (5H, м), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,56 (1H, дд, J=7,2, 1,2 Гц), 7,60-7,67 (2H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,97 (1H, дд, J=7,2, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 10,35-10,60 (1H, ш).

Приклад 113

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-[(2R)-піперидин-2-ілметил]-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

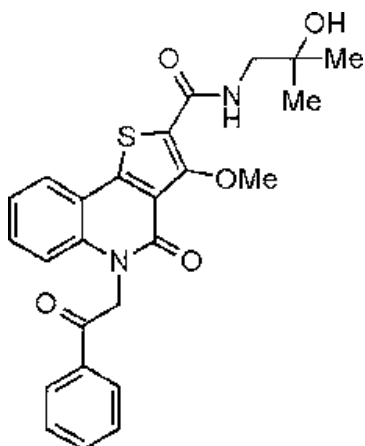


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (166 мг, 60 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (200 мг, 0,51 ммоль) і (R)-2-амінометил-1-N-Вос-піперидину (163 мг, 0,76 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,40-1,95 (6H, м), 2,75-3,00 (1H, м), 3,25 (2H, д, J=10,8 Гц), 3,49-3,57 (1H, м), 3,63-3,70 (1H, м), 4,07 (3H, с), 6,01 (2H, с), 7,36 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,57-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,06 (1H, дд, J=7,2, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,27 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,70-8,90 (2H, м).

Приклад 114

Одержання N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

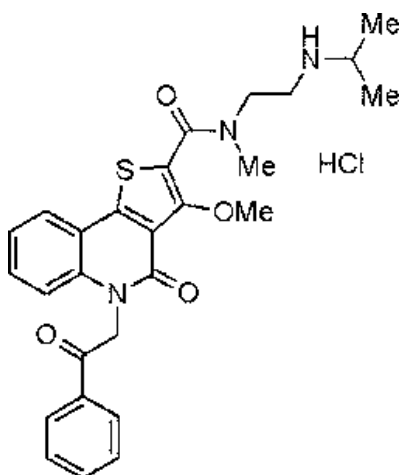


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (108 мг, 47 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (200 мг, 0,51 ммоль) і 1-аміно-2-метил-2-пропанолу (68 мг, 0,76 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,16 (6H, c), 3,31 (2H, c), 4,06 (3H, c), 4,77 (1H, c), 6,00 (2H, c), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,57-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,98 (1H, т, J=2,4 Гц), 8,05 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,18 (2H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 115

Одержання 3-метокси-N-метил-N-{2-[(1-метилетил)аміно]етил}-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

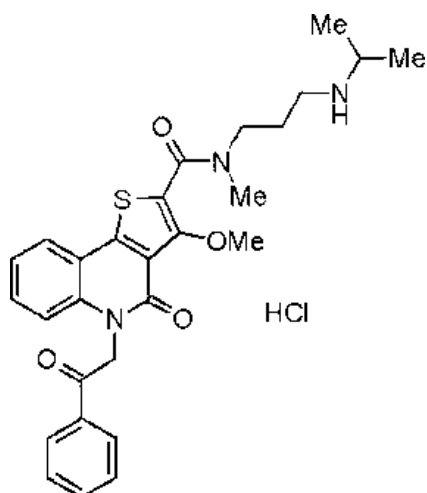


До розчину сполуки Прикладу 103 (130 мг, 0,27 ммоль), ацетону (155 мг, 2,67 ммоль) і оцтової кислоти (0,1 мл) у ТГФ (5 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (113 мг, 0,54 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносілікагелі (елюат; етилацетат), одержуючи безбарвне масло (0,09 г). До розчину одержаного безбарвного масла в етилацетаті (5 мл) додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (0,1 мл). Одержаний залишок збирали за допомогою фільтрації, промивали етилацетатом і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (73,0 мг, 52 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,15-1,35 (6H, ш), 3,05-3,25 (5H, м), 3,30-3,40 (1H, м), 3,76 (2H, ш т, J=6,6 Гц), 3,90 (3H, c), 5,99 (2H, c), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,56 (1H, дд, J=7,2, 1,2 Гц), 7,60-7,67 (2H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,98 (1H, дд, J=7,2, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,50-8,80 (2H, ш).

Приклад 116

Одержання 3-метокси-N-метил-N-{3-[(1-метилетил)аміно]пропіл}-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

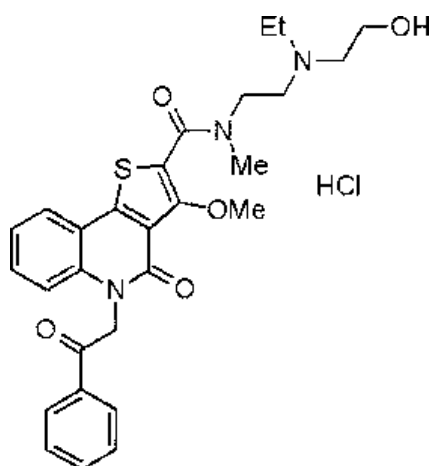


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 115, вказану в заголовку сполуку (118 мг, 73 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 104 (150 мг, 0,30 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,10-1,35 (6H, ш), 1,85-2,05 (2H, ш), 2,70-3,00 (2H, ш), 3,07 (3H, с), 3,20-3,40 (1H, м), 3,45-3,60 (2H, м), 3,90 (3H, с), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, τ, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,56 (1H, дд, J=6,9, 1,2 Гц), 7,62-7,67 (2H, м), 7,77 (1H, τ, J=7,5 Гц), 7,97 (1H, дд, J=7,2, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,65-8,80 (2H, ш).

Приклад 117

Одержання N-{2-[етил(2-гідроксиетил)аміно]етил}-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



До розчину сполуки Прикладу 106 (1,0 г, 2,21 ммоль) і триетиламіну (269 мг, 2,66 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додавали метансульфонілхлорид (279 мг, 2,44 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи N-(2-хлоретил)-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід (1,01 г), у вигляді некристалічної твердої речовини білого кольору.

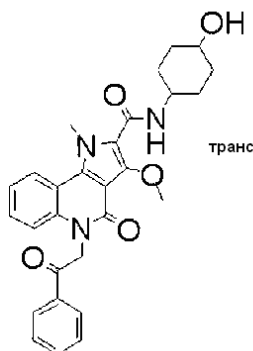
Розчин одержаного N-(2-хлоретил)-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду (200 мг, 0,43 ммоль), N-етиламіноетанолу (228 мг, 2,55 ммоль), діізопропілетиламіну (330 мг, 2,55 ммоль) і йодиду натрію (64 мг, 0,43 ммоль) у 1-бутанолі (5 мл) перемішували при 110 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; від етилацетату до етилацетат/метанол=20/1), одержуючи N-{2-[етил(2-гідроксиетил)аміно]етил}-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід (0,08 г) у вигляді некристалічної твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,00-1,15 (0,75Н, ш), 1,20-1,35 (2,25Н, м), 2,20-2,9 0 (4Н, м), 3,16 (0,75Н, с), 3,20 (2,25Н, с), 3,50-3,95 (6Н, м), 4,02-4,04 (3Н, м), 5,85 (2Н, с), 7,03 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,23-7,28 (1Н, м), 7,45 (1Н, т, J=7,5 Гц), 7,55 (2Н, т, J=7,5 Гц), 7,64-7,69 (1Н, м), 7,80-7,84 (1Н, м), 8,09-8,12 (2Н, м).

- 5 До розчину одержаної некрystalічної твердої речовини білого кольору в етилацетаті (5 мл) додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (0,1 мл). Одержаний залишок збирали за допомогою фільтрації, промивали етилацетатом і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (7 мг, 5 %) у вигляді білого порошку.

Приклад 118

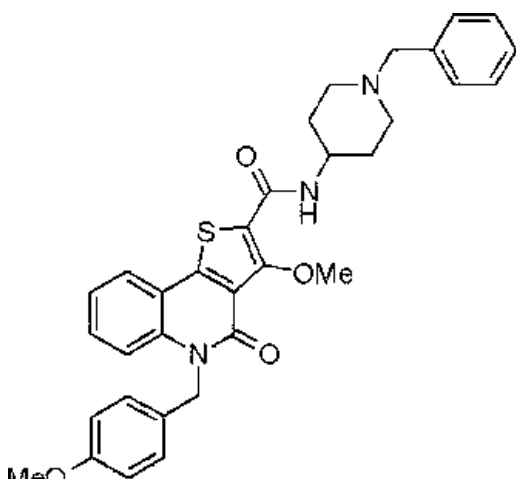
- 10 Одержання N-(транс-4-гідроксициклогексил)-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду



- 15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (230 мг, 95 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і транс-4-аміноциклогексанолу (74,2 мг, 0,644 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,22-1,44 (4Н, м), 1,83-1,92 (4Н, м), 3,40-3,55 (1Н, ш), 3,68-3,85 (1Н, ш), 3,96 (3Н, с), 4,30 (3Н, с), 4,57 (1Н, д, J=4,2 Гц), 5,96 (2Н, с), 7,28-7,38 (2Н, м), 7,44-7,50 (1Н, м), 7,63 (2Н, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (2Н, м), 8,15-8,18 (2Н, м), 8,36 (1Н, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

- 20 Приклад 119
Одержання N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-3-метокси-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

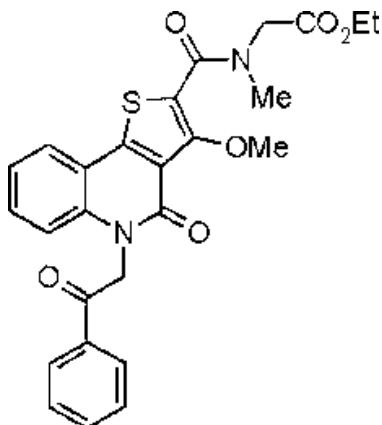


- 25 MeO
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (1,17 г, 82 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 13 (1,0 г, 2,52 ммоль) і 4-аміно-1-бензилпіперидину (720 мг, 3,78 ммоль).

- 30 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,55-1,75 (2Н, м), 1,80-1,95 (2Н, ш д), 2,17 (2Н, т, J=10,2 Гц), 2,65-2,80 (2Н, ш д), 3,50 (2Н, с), 3,70 (3Н, с), 3,80-3,90 (1Н, ш), 4,08 (3Н, с), 5,53 (2Н, ш с), 6,85-6,88 (2Н, м), 7,20 (2Н, д, J=8,7 Гц), 7,25-7,34 (5Н, м), 7,49-7,56 (2Н, м), 7,74 (1Н, д, J=7,8 Гц), 8,00 (1Н, дд, J=8,1, 1,2 Гц).

Приклад 120

Одержання N-[[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл]-N-метилгліцину етилового естеру



5

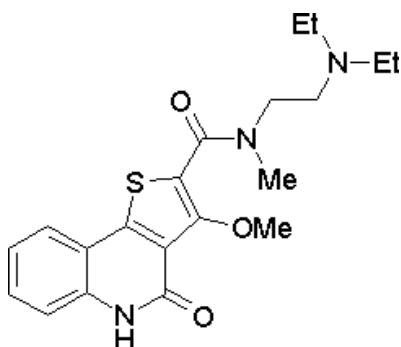
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (400 мг, 91 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 7 (350 мг, 0,89 ммоль) і гідрохлориду етилового естеру саркозину (204 мг, 1,33 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,24-1,35 (3H, м), 3,19 (1,2H, ш с), 3,24 (1,8H, с), 3,98 (1,2H, ш с), 4,08 (1,8H, с), 4,15-4,30 (4H, м), 5,86 (2H, с), 7,03 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,24-7,29 (1H, м), 7,43-7,49 (1H, м), 7,53-7,58 (2H, м), 7,65-7,70 (1H, м), 7,83 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,10-8,13 (2H, м).

Приклад 121

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

15



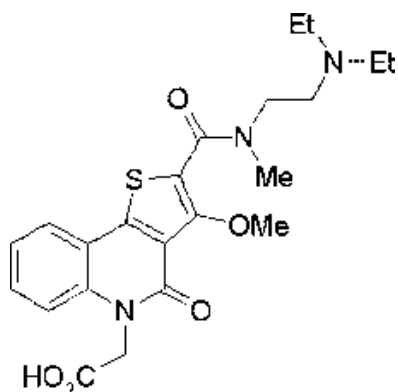
Суміш сполуки Прикладу 48 (4,10 г, 8,08 моль), трифтороцтової кислоти (34 мл) і трифторметансульфонової кислоти (6,6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин і при 80 °C протягом 2,5 годин. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і до залишку додавали етилацетат, і 1N водний розчин гідроксиду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом і екстракт послідовно промивали водою, і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/2), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,50 г, 48 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 0,70-1,10 (6H, ш), 2,20-2,70 (6H, ш), 3,05 (3H, с), 3,40-3,60 (2H, ш), 3,91 (3H, с), 7,21-7,26 (1H, м), 7,38-7,41 (1H, м), 7,49-7,55 (1H, м), 7,82-7,85 (1H, м), 11,75 (1H, с).

30

Приклад 122

Одержання [2-[[2-(діетиламіно)етил](метил)карбамоіл]-3-метокси-4-оксотієно[3,2-с]хінолін-5(4H)-іл]оцтової кислоти

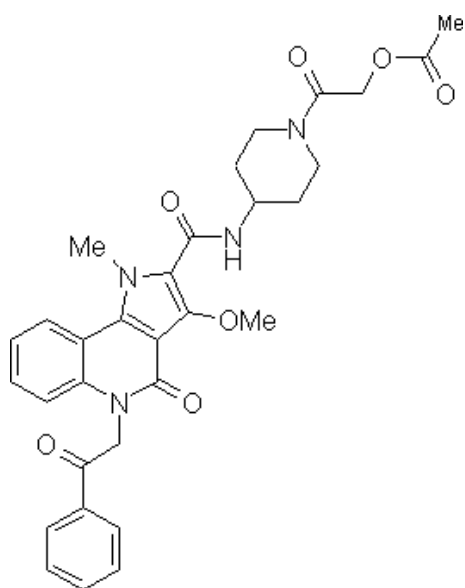


Розчин сполуки Прикладу 53 (670 мг, 1,41 ммоль) і 8N водного розчину гідроксиду натрію (1,0 мл) в етанолі (7,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою і концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали ТГФ і, після фільтрації, фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (580 мг, 92 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,10-1,35 (6H, ш), 2,70-3,30 (9H, м), 3,70-3,85 (2H, ш), 3,91 (3H, с), 5,06 (2H, с), 7,34 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,48 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,62 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,94 (1H, д, J=7,7 Гц).

Приклад 123

Одержання 2-[4-({[3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату

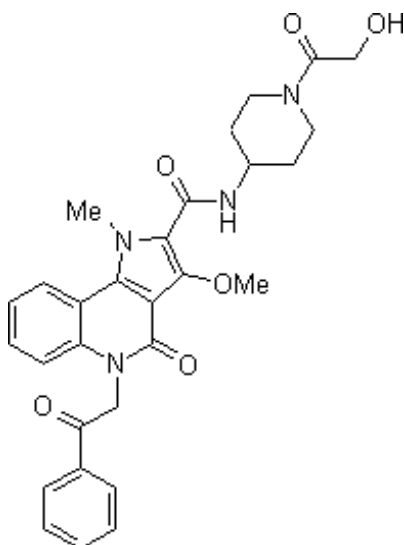


До суміші сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,423 ммоль), триетиламіну (122 мкл, 0,880 ммоль) і ТГФ (10 мл) додавали ацетоксіяцетилхлорид (47,3 мкл, 0,440 ммоль) при 0 °С, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат) і одержану тверду речовину перекристалізовували з етилацетат-ТГФ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (171 мг, 75 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35-1,70 (2H, м), 1,80-2,00 (2H, м), 2,08 (3H, с), 2,80-3,00 (1H, м), 3,10-3,25 (1H, м), 3,60-3,80 (1H, м), 3,97 (3H, с), 4,00-4,25 (2H, м), 4,31 (3H, с), 4,80 (2H, д, J=1,8 Гц), 5,97 (2H, с), 7,29-7,39 (2H, м), 7,45-7,50 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 7,98 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,16-8,18 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 124

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



5

1) Суміш розчину сполуки Прикладу 123 (125 мг, 0,218 ммоль) і 8N водного розчину гідроксиду натрію (1 мл) у ТГФ (2 мл)-етанол (7 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, підкислювали 6N хлорводневою кислотою (1,5 мл) і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат) і одержану тверду речовину перекристалізовували з етилацетат-ТГФ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (59,2 мг, 51 %) у вигляді білих кристалів.

10

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35-1,65 (2H, м), 1,80-2,00 (2H, м), 2,85-3,00 (1H, м), 3,05-3,25 (1H, м), 3,60-3,75 (1H, м), 3,97 (3H, с), 4,00-4,30 (4H, м), 4,31 (3H, с), 4,51 (1H, т, J=5,3 Гц), 5,97 (2H, с), 7,29-7,39 (2H, м), 7,48 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,95 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,17 (2H, д, J=7,6 Гц), 8,37 (1H, д, J=8,1 Гц).

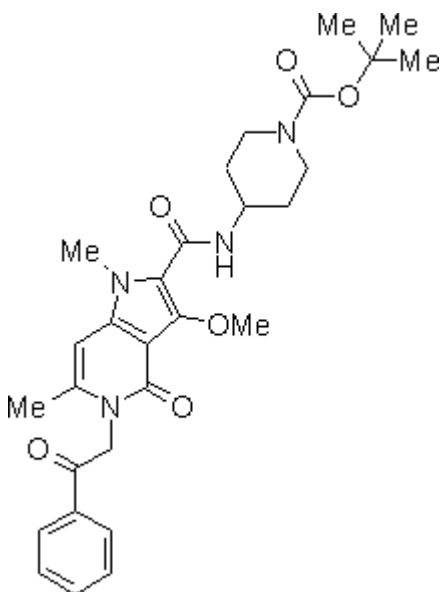
15

2) Білий порошок перекристалізовували з етанол-вода, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білих кристалів. Температура плавлення 224°C

20

Приклад 125

Одержання трет-бутил 4-((3-метокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилату



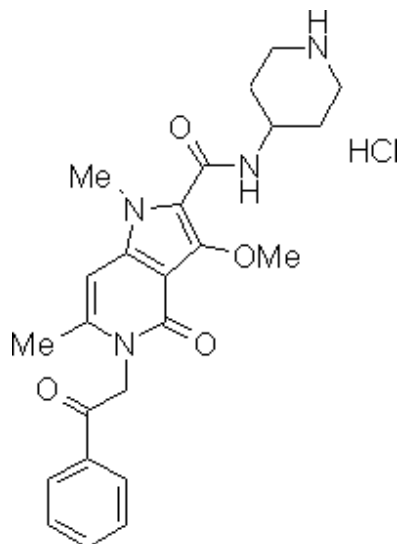
25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (315 мг, 72 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 35 (290 мг, 0,818 ммоль) і 4-аміно-1-Вос-піперидину (212 мг, 1,06 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,29-1,51 (11H, м), 1,75-1,90 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,86-3,05 (2H, м), 3,77-3,90 (5H, м), 3,92-4,04 (4H, м), 5,62 (2H, с), 6,58 (1H, с), 7,55-7,66 (3H, м), 7,73 (1H, д, J=6,6 Гц), 8,11 (2H, д, J=7,7 Гц).

Приклад 126

Одержання 3-метокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду гідрохлориду

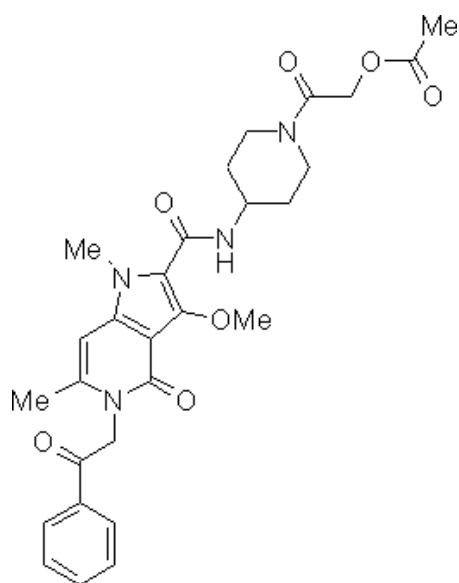


До суміші сполуки Прикладу 125 (300 мг, 0,559 ммоль) і етилацетату (4 мл) додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (4 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (240 мг, 91 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,61-1,84 (2H, м), 1,95-2,11 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,92-3,12 (2H, м), 3,20-3,32 (2H, м), 3,83 (3H, с), 3,94-4,15 (4H, м), 5,62 (2H, с), 6,59 (1H, с), 7,61 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,68-7,81 (2H, м), 8,04-8,19 (2H, м), 8,64 (1H, ш с), 8,87 (1H, ш с).

Приклад 127

Одержання 2-[4-({[3-метокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату

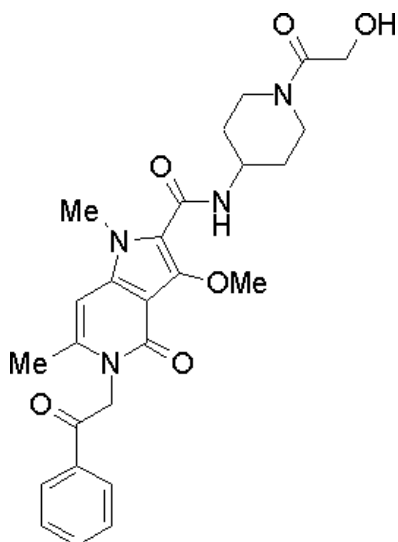


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 123, вказану в заголовку сполуку (210 мг, 82 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 126 (225 мг, 0,476 ммоль) і ацетоксиацетилхлориду (61,4 мкл, 0,571 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,26-1,64 (2H, м), 1,78-1,97 (2H, м), 2,09 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,79-2,97 (1H, м), 3,09-3,25 (1H, м), 3,58-3,74 (1H, м), 3,86 (3H, с), 3,95-4,20 (5H, м), 4,79 (2H, с), 5,62 (2H, с), 6,58 (1H, с), 7,55-7,68 (3H, м), 7,69-7,78 (1H, м), 8,06-8,15 (2H, м).

Приклад 128

Одержання N-[1-(гідрок시아цетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду

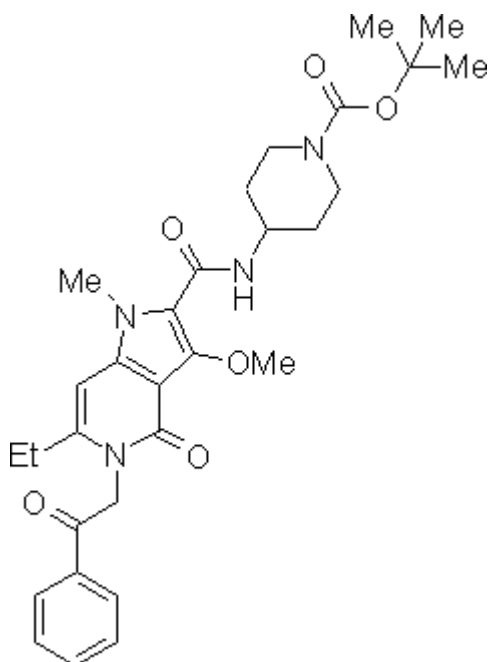


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 124, вказану в заголовку сполуку (156 мг, 85 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 127 (200 мг, 0,373 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (0,5 мл), ТГФ (2,5 мл) і етанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,32-1,61 (2H, м), 1,79-1,93 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,82-2,98 (1H, м), 3,04-3,20 (1H, м), 3,57-3,71 (1H, м), 3,86 (3H, с), 3,96-4,25 (7H, м), 4,50 (1H, д, J=5,3 Гц), 5,61 (2H, с), 6,58 (1H, с), 7,55-7,67 (3H, м), 7,69-7,78 (1H, м), 8,07-8,16 (2H, м).

Приклад 129

Одержання трет-бутил 4-({[6-етил-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-карбоксилату

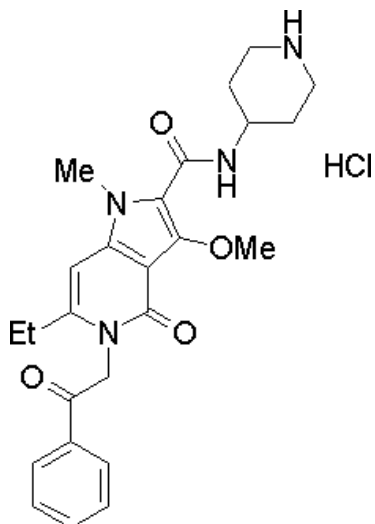


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (126 мг, 84 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 42 (100 мг, 0,271 ммоль) і 4-аміно-1-Вос-піперидину (70,7 мг, 0,353 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,18 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,32-1,51 (11H, м), 1,74-1,89 (2H, м), 2,58 (2H, к, J=7,5 Гц), 2,85-3,04 (2H, м), 3,77-3,91 (5H, м), 3,91-4,05 (4H, м), 5,59 (2H, с), 6,49 (1H, с), 7,55-7,67 (3H, м), 7,69-7,79 (1H, м), 8,06-8,16 (2H, м).

Приклад 130

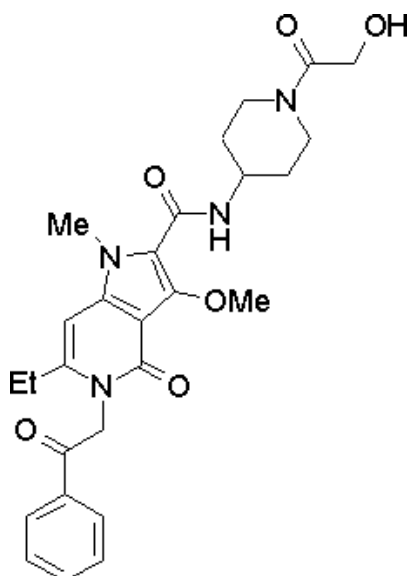
Одержання 6-етил-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду гідрохлориду



Розчин сполуки Прикладу 129 (115 мг, 0,209 ммоль) і 4N етилацетатного розчину гідрохлориду (4 мл) в етилацетаті (4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Приклад 131

Одержання 6-етил-N-[1-(гідроксyacетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду



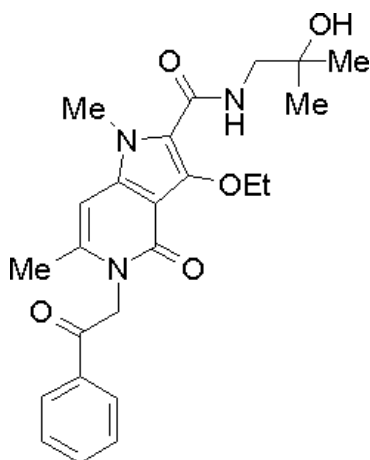
До суміші сполуки Прикладу 130 (90,0 мг, 0,185 ммоль), триетиламіну (76,9 мкл, 0,555 ммоль) і ТГФ (5 мл) додавали ацетоксіяцетилхлорид (23,8 мкл, 0,221 ммоль) при 0 °С, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії

на аміносилікагелі (елюат; етилацетат) і одержану тверду речовину розчиняли у ТГФ (1,2 мл)-етанол (2,5 мл). Додавали 8N водний гідроксид натрію розчин (250 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, підкислювали 6N хлорводневою кислотою (0,5 мл) і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/метанол=10/0-9/1) і одержану тверду речовину перекристалізовували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (61,2 мг, 65 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,13-1,23 (3H, м), 1,31-1,59 (2H, м), 1,80-1,94 (2H, м), 2,58 (2H, к, J=7,4 Гц), 2,83-2,99 (1H, м), 3,04-3,21 (1H, м), 3,59-3,70 (1H, м), 3,89 (3H, с), 3,97-4,26 (7H, м), 4,49 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,59 (2H, с), 6,49 (1H, с), 7,56-7,67 (3H, м), 7,70-7,78 (1H, м), 8,06-8,15 (2H, м).

Приклад 132

Одержання 3-етокси-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду

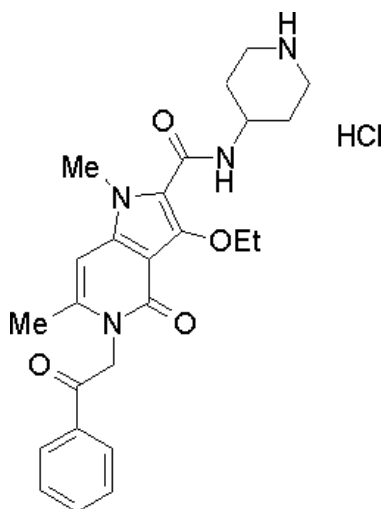


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (65,8 мг, 67 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 44 (100 мг, 0,271 ммоль) і 1-аміно-2-метилпропан-2-олу (31,5 мг, 0,353 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,13 (6H, с), 1,31 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,28 (3H, с), 3,24 (2H, д, J=5,5 Гц), 3,90 (3H, с), 4,35 (2H, к, J=7,0 Гц), 4,66 (1H, с), 5,61 (2H, с), 6,59 (1H, с), 7,61 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,69-7,79 (1H, м), 7,93 (1H, т, J=5,6 Гц), 8,06-8,15 (2H, м).

Приклад 133

Одержання 3-етокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду гідрохлориду

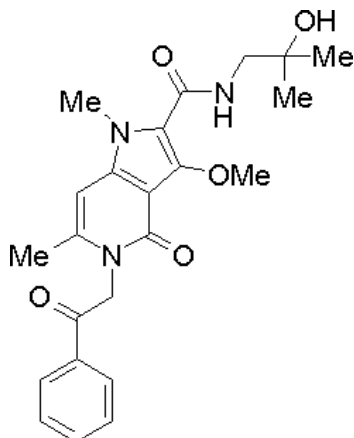


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, вказану в заголовку сполуку (303 мг, 95 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 44 (250 мг, 0,679 ммоль) і 4-аміно-1-Вос-піперидину (177 мг, 0,882 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,28 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,61-1,81 (2H, м), 1,97-2,12 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,94-3,10 (2H, м), 3,21-3,32 (2H, м), 3,85 (3H, с), 3,97-4,14 (1H, м), 4,34 (2H, к, J=7,0 Гц), 5,62 (2H, с), 6,59 (1H, с), 7,61 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,69-7,81 (2H, м), 8,04-8,17 (2H, м), 8,85 (2H, ш с).

Приклад 134

Одержання N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3-метокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду

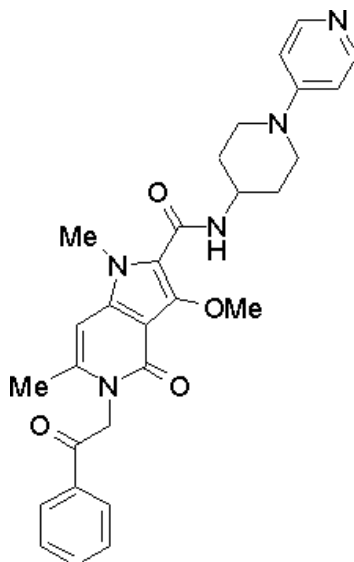


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (201 мг, 84 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 35 (200 мг, 0,564 ммоль) і 1-аміно-2-метилпропан-2-олу (65,4 мг, 0,734 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,13 (6H, с), 2,29 (3H, с), 3,24 (2H, д, J=5,7 Гц), 3,89 (3H, с), 4,02 (3H, с), 4,65 (1H, с), 5,62 (2H, с), 6,59 (1H, с), 7,56-7,66 (2H, м), 7,69-7,78 (1H, м), 7,85 (1H, т, J=5,7 Гц), 8,06-8,15 (2H, м).

Приклад 135

Одержання 3-метокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(1-піридин-4-іліпіперидин-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду

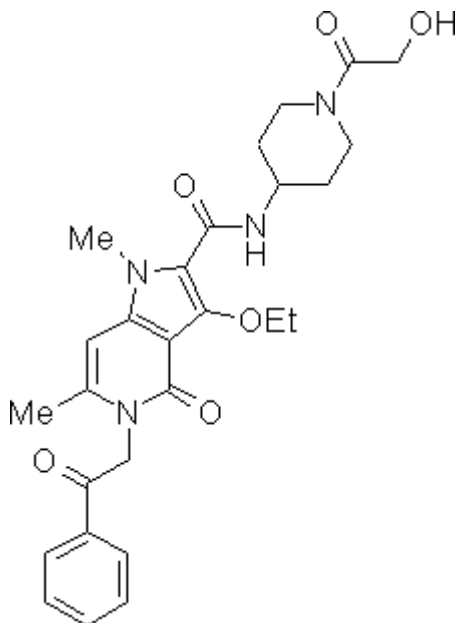


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (656 мг, 91 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 35 (500 мг, 1,41 ммоль) і 1-піридин-4-іліпіперидин-4-аміну (388 мг, 1,55 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,48-1,65 (2H, м), 1,85-1,97 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,98-3,14 (2H, м), 3,77-3,90 (5H, м), 3,98 (3H, с), 4,01-4,15 (1H, м), 5,61 (2H, с), 6,58 (1H, с), 6,82 (2H, д, J=1,5 Гц), 7,56-7,68 (3H, м), 7,70-7,78 (1H, м), 8,05-8,20 (4H, м).

Приклад 136

Одержання 3-етокси-N-[1-(гідрок시아цетил)піперидин-4-іл]-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду



5

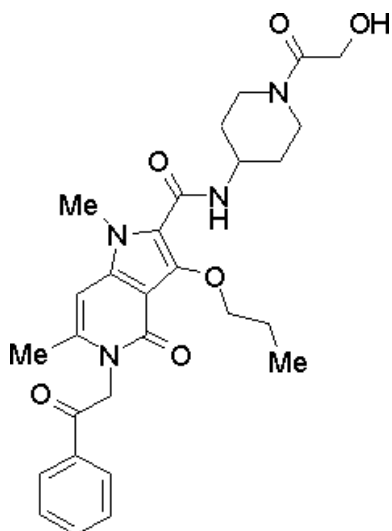
До суміші сполуки Прикладу 133 (200 мг, 0,423 ммоль), триетиламіну (122 мкл, 0,880 ммоль) і ТГФ (10 мл) додавали ацетоксіяцетилхлорид (47,3 мкл, 0,440 ммоль) при 0 °С, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (7 мл) і ТГФ (2 мл), додавали 8N водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, підкислювали 6N хлорводневою кислотою (1,5 мл) і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат) і одержану тверду речовину перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (102 мг, 65 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,25 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,31-1,57 (2H, м), 1,82-1,96 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,80-2,95 (1H, м), 3,03-3,19 (1H, м), 3,87 (3H, с), 3,95-4,13 (3H, м), 4,18-4,28 (1H, м), 4,34 (2H, к, J=7,0 Гц), 4,50 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,61 (2H, с), 6,58 (1H, с), 7,55-7,78 (4H, м), 8,06-8,14 (2H, м).

Приклад 137

Одержання N-[1-(гідроксіяцетил)піперидин-4-іл]-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-пропокси-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

25

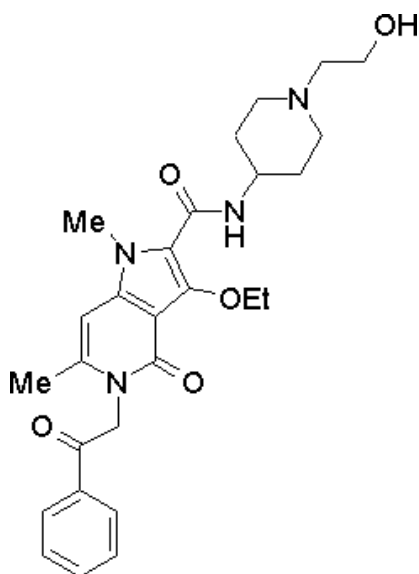


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (45,2 мг, 33 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 46 (100 мг, 0,262 ммоль), 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетанолу гідрохлориду (61,1 мг, 0,314 ммоль) і триетиламіну (43,5 мкл, 0,314 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,92 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,22-1,53 (2H, м), 1,60-1,75 (2H, м), 1,85-1,95 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,77-2,92 (1H, м), 3,00-3,17 (1H, м), 3,60-3,74 (1H, м), 3,86 (3H, с), 3,95-4,13 (3H, м), 4,25 (3H, т, J=6,7 Гц), 4,50 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,62 (2H, с), 6,57 (1H, с), 7,55-7,67 (3H, м), 7,69-7,78 (1H, м), 8,05-8,16 (2H, м).

Приклад 138

Одержання 3-етокси-N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду

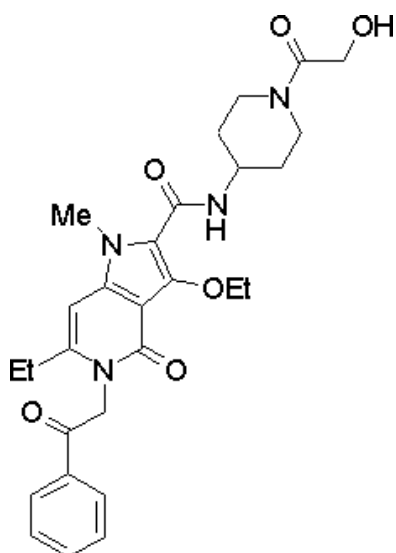


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 79, вказану в заголовку сполуку (78,5 мг, 57 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 133 (135 мг, 0,277 ммоль) і 2-брометанолу (58,9 мкл, 0,832 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,28 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,39-1,57 (2H, м), 1,78-1,91 (2H, м), 2,09-2,22 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,38 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,67-2,81 (2H, м), 3,48 (2H, к, J=6,2 Гц), 3,70-3,83 (1H, м), 3,87 (3H, с), 4,29-4,41 (3H, м), 5,61 (2H, с), 6,58 (1H, с), 7,56-7,68 (3H, м), 7,70-7,78 (1H, м), 8,06-8,15 (2H, м).

Приклад 139

Одержання 3-етокси-6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду



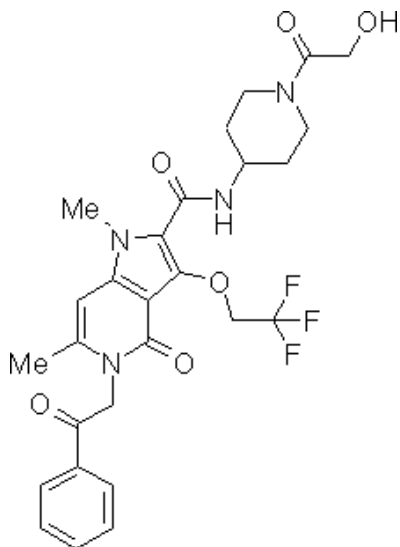
1) До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 48 (74,0 мг, 0,194 ммоль), 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетанолу гідрохлориду (49,1 мг, 0,252 ммоль), HOBt (39,2 мг, 0,290 ммоль) і триетиламіну (34,9 мкл, 0,252 ммоль) у ДМФ (3 мл) додавали WSCD (55,6 мг, 0,290 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат) і одержану тверду речовину перекристалізовували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (61,2 мг, 60 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,13-1,29 (6H, м), 1,32-1,56 (2H, м), 1,83-1,96 (2H, м), 2,57 (2H, к, J=7,4 Гц), 2,80-2,94 (1H, м), 3,04-3,19 (1H, м), 3,59-3,72 (1H, м), 3,90 (3H, с), 3,95-4,14 (3H, м), 4,17-4,27 (1H, м), 4,34 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,51 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,59 (2H, с), 6,49 (1H, с), 7,56-7,65 (2H, м), 7,66-7,77 (2H, м), 8,07-8,14 (2H, м).

2) Білі кристали перекристалізовували з етанол-вода, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білих кристалів. Температура плавлення 204°C

Приклад 140

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду



1) До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 50 (70,0 мг, 0,166 ммоль), 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетанолу гідрохлориду (42,0 мг, 0,216 ммоль), HOBt (33,6 мг, 0,249 ммоль) і триетиламіну (29,9 мкл, 0,216 ммоль) у ДМФ (3 мл) додавали WSCD (55,6 мг, 0,290 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15

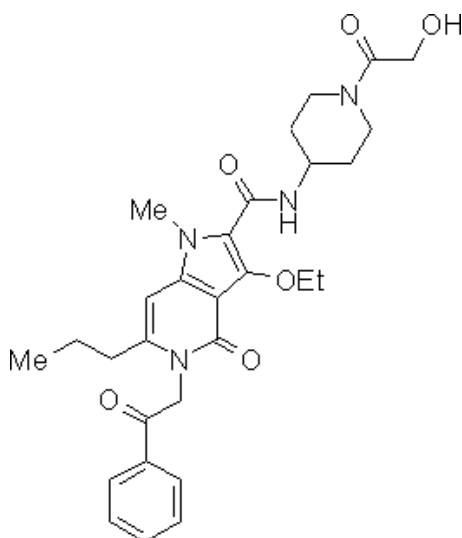
годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносілікагелі (елюат; етилацетат) і одержану тверду речовину перекристалізовували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (51,3 мг, 55 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,22-1,50 (2H, м), 1,81-1,94 (2H, м), 2,29 (3H, с), 2,74-2,91 (1H, м), 3,01-3,16 (1H, м), 3,63-3,75 (1H, м), 3,83 (3H, с), 3,95-4,13 (3H, м), 4,20-4,32 (1H, м), 4,53 (1H, т, J=5,5 Гц), 5,06 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,65 (2H, с), 6,64 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,57-7,66 (2H, м), 7,70-7,79 (1H, м), 8,07-8,15 (2H, м).

2) Білі кристали перекристалізовували з етанол-вода, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білих кристалів. Температура плавлення 132°C

Приклад 141

Одержання 3-етокси-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-6-пропіл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

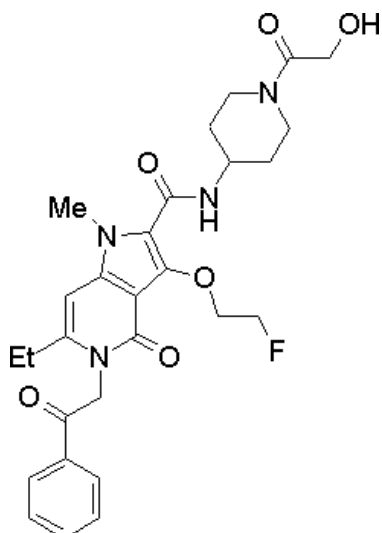


До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 57 (200 мг, 0,504 ммоль), 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетанолу гідрохлориду (128 мг, 0,656 ммоль), HOBt (102 мг, 0,757 ммоль) і триетиламіну (90,8 мкл, 0,656 ммоль) у ДМФ (5 мл) додавали WSCD (145 мг, 0,757 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносілікагелі (елюат; етилацетат) і одержану тверду речовину перекристалізовували з ТГФ-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (224 мг, 83 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,93 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,25 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,31-1,66 (4H, м), 1,84-1,95 (2H, м), 2,51-2,59 (2H, м), 2,81-2,95 (1H, м), 3,04-3,18 (1H, м), 3,61-3,71 (1H, м), 3,89 (3H, с), 3,96-4,14 (3H, м), 4,18-4,27 (1H, м), 4,33 (2H, к, J=7,0 Гц), 4,51 (1H, т, J=5,1 Гц), 5,55 (2H, с), 6,51 (1H, с), 7,56-7,77 (4H, м), 8,08-8,14 (2H, м).

Приклад 142

Одержання 6-етил-3-(2-фторетокси)-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

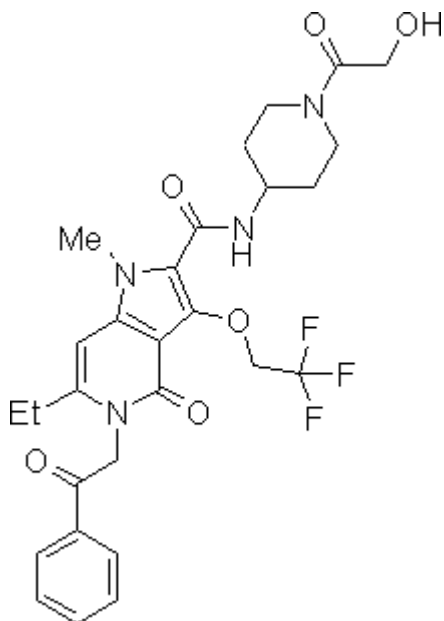


До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 59 (202 мг, 0,504 ммоль), 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетанолу гідрохлориду (128 мг, 0,656 ммоль), HOBt (102 мг, 0,757 ммоль) і триетиламіну (90,8 мкл, 0,656 ммоль) у ДМФ (5 мл) додавали WSCD (145 мг, 0,757 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат) і одержану тверду речовину перекристалізовували з ТГФ-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (219 мг, 80 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,26-1,48 (2H, м), 1,87 (2H, с), 2,59 (2H, к, J=7,4 Гц), 2,76-2,91 (1H, м), 3,01-3,17 (1H, м), 3,57-3,73 (1H, м), 3,92 (3H, с), 3,97-4,13 (3H, м), 4,18-4,32 (1H, м), 4,45-4,81 (5H, м), 5,59 (2H, с), 6,49-6,56 (1H, м), 7,55-7,66 (3H, м), 7,69-7,78 (1H, м), 8,06-8,16 (2H, м).

Приклад 143

Одержання 6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду



1) До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 61 (230 мг, 0,527 ммоль), 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетанолу гідрохлориду (133 мг, 0,685 ммоль), HOBt (107 мг, 0,791 ммоль) і триетиламін (95,0 мкл, 0,685 ммоль) у ДМФ (4 мл) додавали WSCD (152 мг, 0,791 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин.

Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносиликагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/3-1/0) і одержану тверду речовину

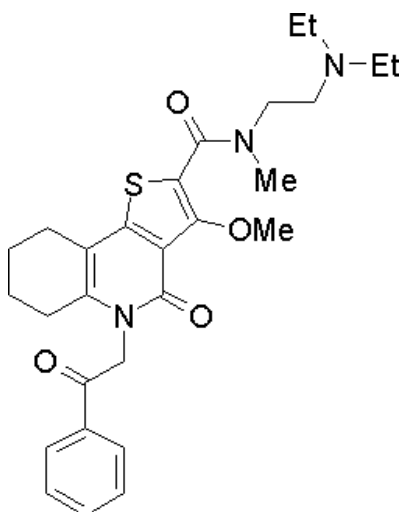
перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (146 мг, 48 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,13-1,49 (5H, м), 1,82-1,94 (2H, м), 2,59 (2H, к, J=7,2 Гц), 2,76-2,88 (1H, м), 3,02-3,15 (1H, м), 3,64-3,75 (1H, м), 3,86 (3H, с), 3,96-4,16 (3H, м), 4,20-4,33 (1H, м), 4,53 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,05 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,63 (2H, с), 6,54 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,61 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,70-7,78 (1H, м), 8,08-8,14 (2H, м).

2) Білі кристали перекристалізовували з етанол-вода, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білих кристалів. Температура плавлення: 159°C

Приклад 144

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5,6,7,8,9-гексагідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

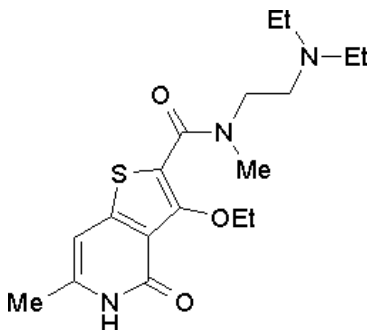


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (54,0 мг, 28 %) одержували у вигляді безбарвного масла із сполуки Допоміжного Прикладу 66 (150 мг, 0,377 ммоль) і N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну (79,3 мкл, 0,490 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,74-1,05 (6H, м), 1,67-1,85 (4H, м), 2,19-2,65 (10H, м), 3,03 (3H, с), 3,40-3,56 (2H, м), 3,82 (3H, с), 5,65 (2H, с), 7,61 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,70-7,78 (1H, м), 8,07-8,16 (2H, м).

Приклад 145

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-етокси-N, 6-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду



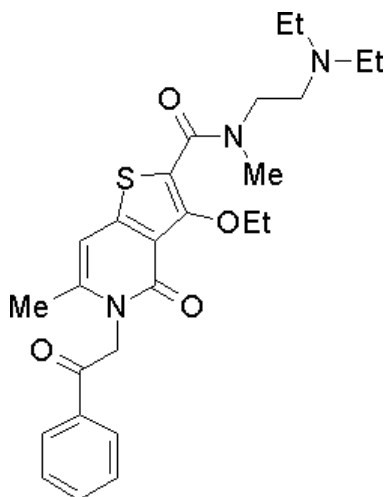
Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 70 (2,50 г, 6,51 ммоль), 6N хлорводневої кислоти (15 мл) і ДМФ (15 мл) перемішували протягом 15 годин при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Після охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і до залишку додавали воду (20 мл). Суміш нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим сольовим

розчином, сушили над сульфатом магнію, і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносиликагелі (елюат; етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (568 мг, 24 %) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,70-1,05 (6H, м), 1,21 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,21 (3H, с), 2,25-2,65 (6H, м), 3,01 (3H, с), 3,40-3,55 (2H, м), 4,13 (2H, к, J=7,0 Гц), 6,54 (1H, с), 11,41 (1H, с).

Приклад 146

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-етокси-N, 6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

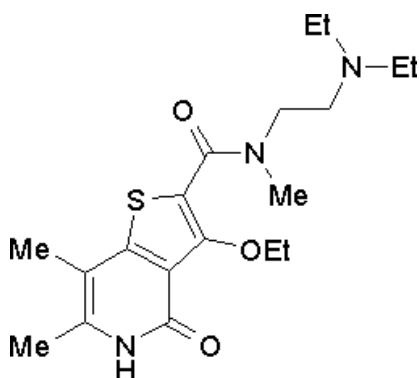


Суміш сполуки Прикладу 145 (300 мг, 0,821 ммоль), фенацилброміду (196 мг, 0,985 ммоль), карбонату калію (272 мг, 1,97 ммоль) і ДМФ (5 мл) перемішували при 60 °С протягом 15 годин. Після охолодження, суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносиликагелі (елюат; етилацетат/гексан = від 1/9 до 10/0), одержуючи вказану в заголовку сполуку (51,2 мг, 13 %) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,70-1,05 (6H, м), 1,15-1,20 (3H, м), 2,25-2,65 (9H, м), 3,02 (3H, ш с), 3,40-3,55 (2H, м), 4,05 (2H, к, J=6,9 Гц), 5,66 (2H, с), 6,80-6,81 (1H, м), 7,62 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,72-7,78 (1H, м), 8,10-8,13 (2H, м).

Приклад 147

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-етокси-N, 6,7-триметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

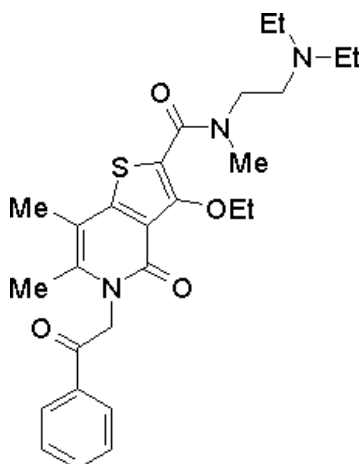


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 145, вказану в заголовку сполуку (60 мг, 29 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 74 (220 мг, 0,55 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,80-1,10 (6H, м), 1,37 (3H, т, J=6,9 Гц), 2,17 (3H, с), 2,41 (3H, с), 2,48-2,73 (6H, м), 3,17 (3H, с), 3,61 (2H, ш с), 4,27 (2H, к, J=7,1 Гц), 12,31 (1H, ш с).

Приклад 148

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-етокси-N, 6,7-триметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду



5

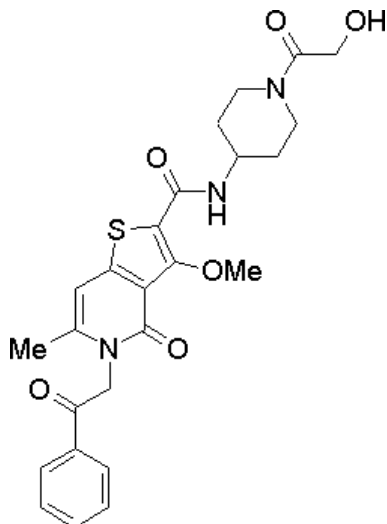
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 146, вказану в заголовку сполуку (10 мг, 12 %) одержували у вигляді блідо-жовтого масла із сполуки Прикладу 147 (60 мг, 0,16 ммоль) і фенацилброміду (196 мг, 0,985 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 0,80-1,15 (6H, м), 1,34 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,21-2,80 (12H, м), 3,16 (3H, с), 3,62 (2H, ш с), 4,22 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,67 (2H, с), 7,54 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,66 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,08 (2H, дд, J=8,1, 1,5 Гц).

Приклад 149

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-6-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

15



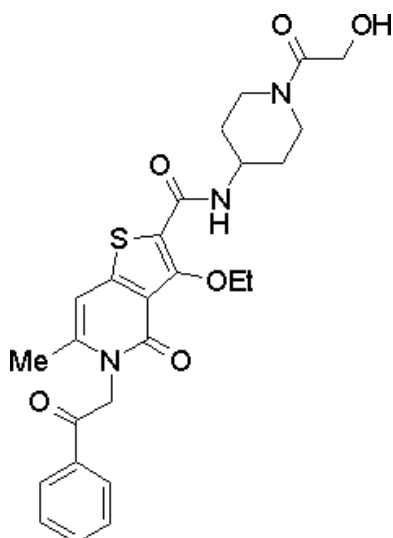
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (224 мг, 80 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 78 (200 мг, 0,560 ммоль), 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетанолу гідрохлориду (142 мг, 0,727 ммоль) і триетиламіну (101 мкл, 0,727 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,38-1,66 (2H, м), 1,79-1,92 (2H, м), 2,26-2,35 (3H, м), 2,78-2,94 (1H, м), 3,03-3,18 (1H, м), 3,58-3,71 (1H, м), 3,94-4,14 (6H, м), 4,18-4,30 (1H, м), 4,51 (1H, т, J=5,3 Гц), 5,68 (2H, с), 6,86 (1H, с), 7,56-7,69 (3H, м), 7,71-7,80 (1H, м), 8,07-8,16 (2H, м).

25

Приклад 150

Одержання 3-етокси-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

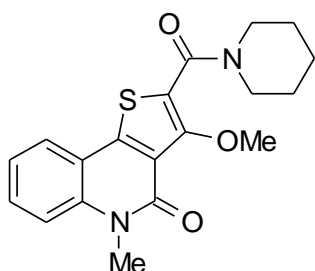


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (178 мг, 65 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 79 (200 мг, 0,538 ммоль), 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетанолу гідрохлориду (142 мг, 0,727 ммоль) і триетиламіну (101 мкл, 0,727 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,30 (3 H, т, J=7,1 Гц), 1,37-1,61 (2 H, м), 1,84-1,95 (2 H, м), 2,30 (3 H, с), 2,76-2,91 (1 H, м), 3,02-3,18 (1 H, м), 3,59-3,73 (1 H, м), 3,95-4,13 (3 H, м), 4,21-4,33 (3 H, м), 4,51 (1 H, т, J=5.4 Гц), 5,68 (2 H, с), 6,86 (1 H, с), 7,57-7,70 (3 H, м), 7,71-7,79 (1 H, м), 8,07-8,17 (2 H, м).

Приклад 151

Одержання 3-метокси-5-метил-2-(піперидин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону

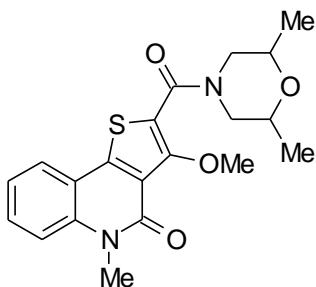


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і піперидину.

РХ/МС 357 (M+H).

Приклад 152

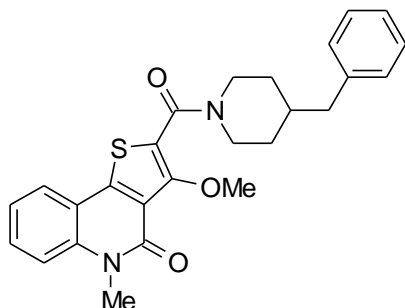
Одержання 2-[(2,6-диметилморфолін-4-іл)карбоніл]-3-метокси-5-метилтієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 2,6-диметилморфоліну.

РХ/МС 387 (M+H).

Приклад 153
Одержання 2-[(4-бензилпіперидин-1-іл)карбоніл]-3-метокси-5-метилтієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону



5

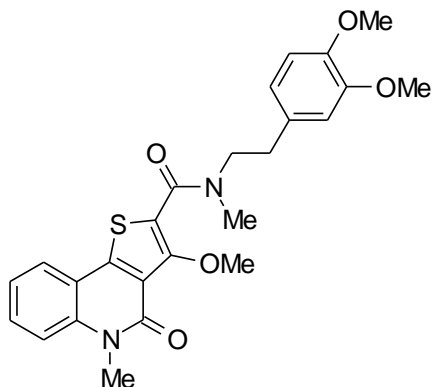
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 4-бензилпіперидину.

RX/MS 447 (M+H).

10

Приклад 154

Одержання N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-3-метокси-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



15

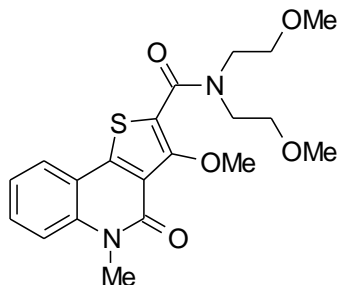
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 2-(3,4-диметоксифеніл)-N-метилетанаміну.

RX/MS 467 (M+H).

Приклад 155

20

Одержання 3-метокси-N, N-біс(2-метоксиетил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



25

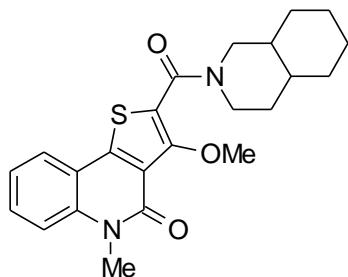
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 2-метокси-N-(2-метоксиетил)етанаміну.

RX/MS 405 (M+H).

Приклад 156

30

Одержання 3-метокси-5-метил-2-(октагідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону



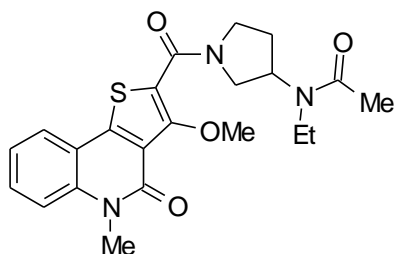
5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і декагідроізохіноліну.

PX/MS 411 (M+H).

Приклад 157

Одержання N-етил-N-{1-[(3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл]піролідин-3-іл}ацетаміду

10



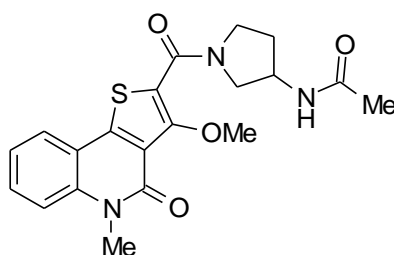
15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і N-етил-N-піролідин-3-іацетаміду.

PX/MS 428 (M+H).

Приклад 158

Одержання N-{1-[(3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл]піролідин-3-іл}ацетаміду

20



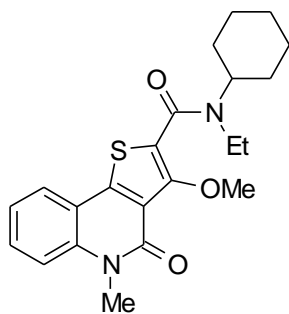
25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і N-піролідин-3-іацетаміду.

PX/MS 400 (M+H).

Приклад 159

Одержання N-циклогексил-N-етил-3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

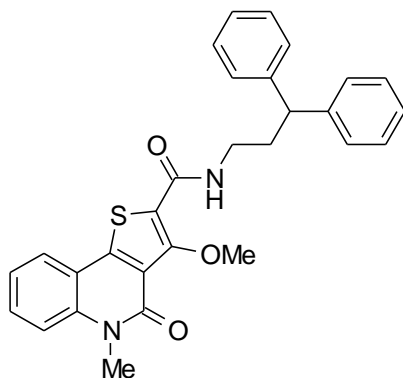


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і N-етилциклогексанаміну.

5 РХ/МС 399 (М+Н).

Приклад 160

Одержання N-(3,3-дифенілпропіл)-3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



10

Розчин сполуки Допоміжного Прикладу 84 у ДМФ (0,10 М, 0,601 мл, 60 мкмоль) розбавляли ДМФ (0,200 мл) і додавали розчин 3,3-дифенілпропан-1-аміну у ДМФ (1,0 М, 0,062 мл, 62 мкмоль), і розчин HOBt і WSCD у суміші 1:1 у ДМФ (0,50 М, 0,134 мл, 67 мкмоль). Одержану суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 16 годин. До реакційної суміші додавали дихлорметан (2 мл) і воду (1 мл). Після перемішування протягом 2,5 годин, додавали гідрокарбонат натрію (7 мг) і суміш перемішували. Органічний шар фільтрували через тефлоновий фільтр (зареєстрований товарний знак) для відокремлення водного шару і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (21,9 мг, 76 %).

15

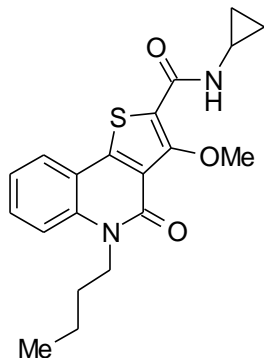
20

РХ/МС 483 (М+Н).

Приклад 161

Одержання 5-бутил-N-циклопропіл-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

25

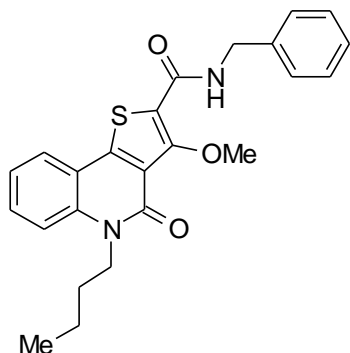


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і циклопропанаміну.

РХ/МС 371 (М+Н).

Приклад 162

5 Одержання N-бензил-5-бутил-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

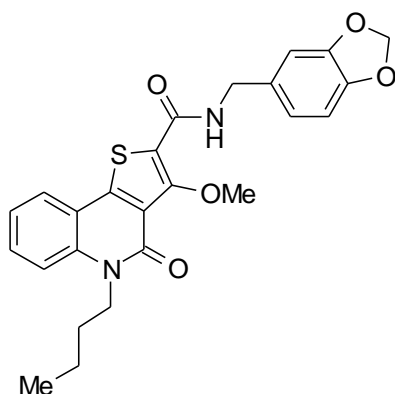


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-фенілметанаміну.

РХ/МС 421 (М+Н).

Приклад 163

10 Одержання N-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-5-бутил-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

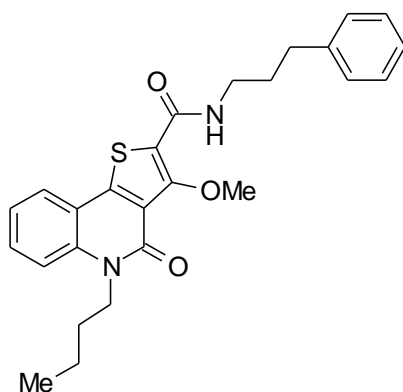


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанаміну.

РХ/МС 465 (М+Н).

Приклад 164

20 Одержання 5-бутил-3-метокси-4-оксо-N-(3-фенілпропіл)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

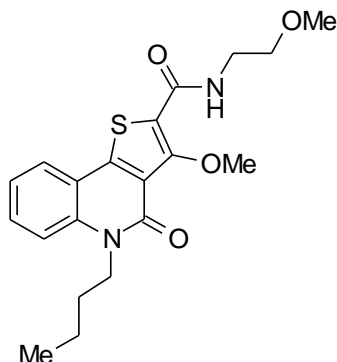


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 3-фенілпропан-1-аміну.

RX/МС 449 (M+N).

5 Приклад 165

Одержання 5-бутил-3-метокси-N-(2-метоксиетил)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



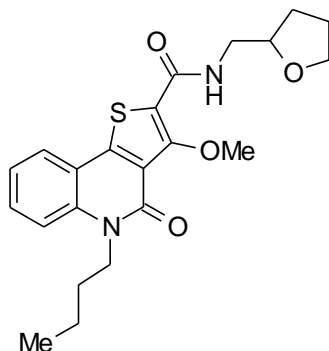
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 2-метоксиетанаміну.

RX/МС 389 (M+N).

Приклад 166

15 Одержання 5-бутил-3-метокси-4-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



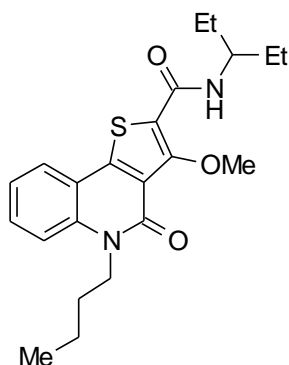
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну.

RX/МС 415 (M+N).

Приклад 167

25 Одержання 5-бутил-N-(1-етилпропіл)-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

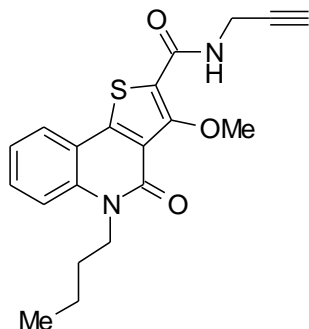


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і пентан-3-аміну.

PX/МС 401 (M+N).

5 Приклад 168

Одержання 5-бутил-3-метокси-4-оксо-N-проп-2-ін-1-іл-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



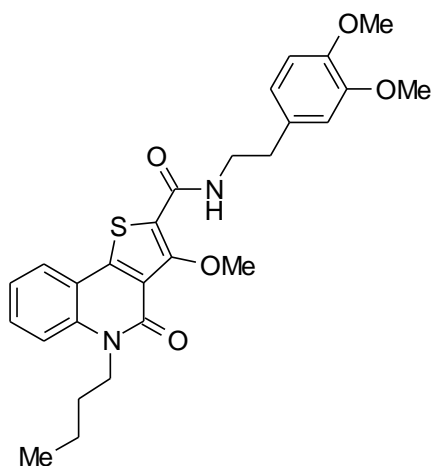
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і проп-2-ін-1-аміну.

PX/МС 369 (M+N).

Приклад 169

15 Одержання 5-бутил-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



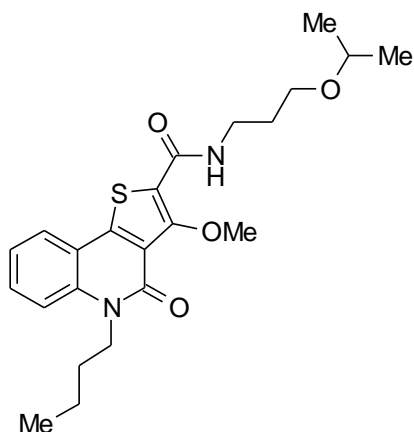
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 2-(3,4-диметоксифеніл)етанаміну.

PX/МС 495 (M+N).

Приклад 170

25 Одержання 5-бутил-3-метокси-N-[3-(1-метилетокси)пропіл]-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



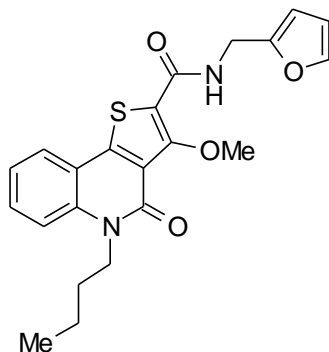
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 3-(1-метилетокси)пропан-1-аміну.

5

РХ/МС 431 (M+H).

Приклад 171

Одержання 5-бутил-N-(фуран-2-ілметил)-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



10

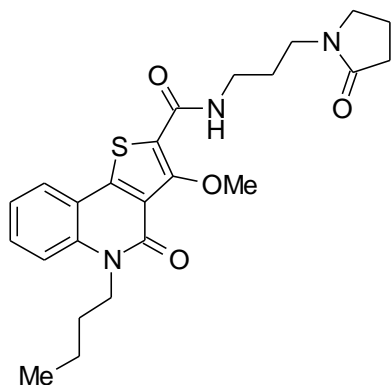
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-фуран-2-ілметанаміну.

РХ/МС 411 (M+H).

15

Приклад 172

Одержання 5-бутил-3-метокси-4-оксо-N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



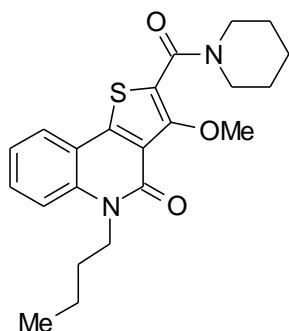
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-(3-амінопропіл)піролідин-2-ону.

РХ/МС 456 (M+H).

Приклад 173

Одержання 5-бутил-3-метокси-2-(піперидин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону

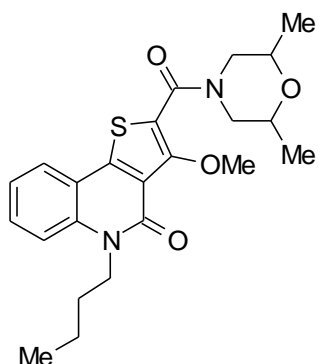


5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і піперидину.

RX/МС 399 (M+H).

Приклад 174

10 Одержання 5-бутил-2-[(2,6-диметилморфолін-4-іл)карбоніл]-3-метокситієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону

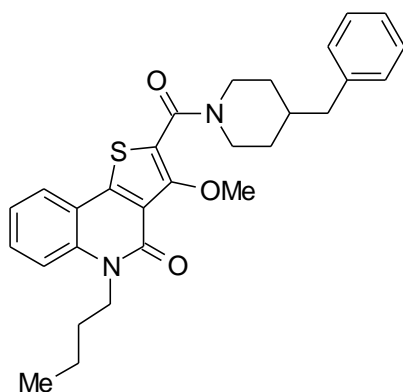


15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 2,6-диметилморфоліну.

RX/МС 429 (M+H).

Приклад 175

20 Одержання 2-[(4-бензилпіперидин-1-іл)карбоніл]-5-бутил-3-метокситієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону

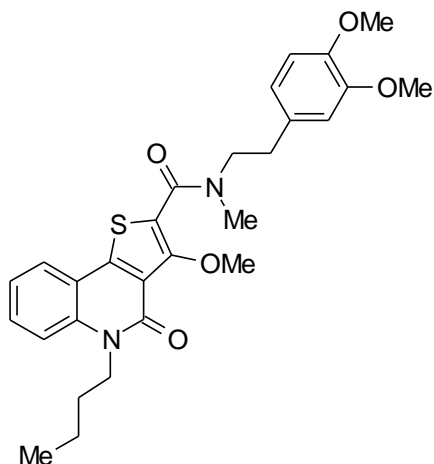


25 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 4-бензилпіперидину.

RX/МС 489 (M+H).

Приклад 176

Одержання 5-бутил-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

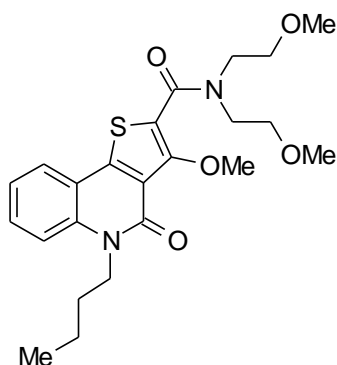


5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 2-(3,4-диметоксифеніл)-N-метилетанаміну. РХ/МС 509 (M+H).

Приклад 177

10 Одержання 5-бутил-3-метокси-N, N-біс(2-метоксиетил)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

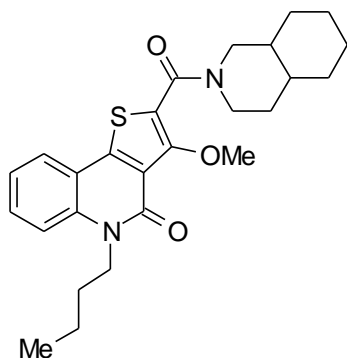


15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 2-метокси-N-(2-метоксиетил)етанаміну. РХ/МС 447 (M+H).

Приклад 178

20 Одержання 5-бутил-3-метокси-2-(октагідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону

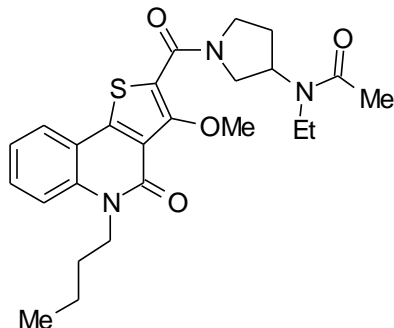


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і декагідроізохіноліну.

РХ/МС 453 (М+Н).

Приклад 179

- 5 Одержання N-{1-[(5-бутил-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл]піролідин-3-іл}-N-етилацетаміду



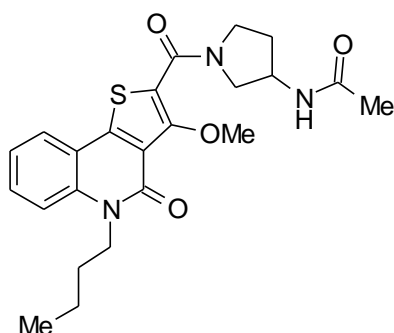
- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і N-етил-N-піролідин-3-іацетаміду.

РХ/МС 470 (М+Н).

Приклад 180

Одержання

- 15 N-{1-[(5-бутил-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл]піролідин-3-іл}ацетаміду



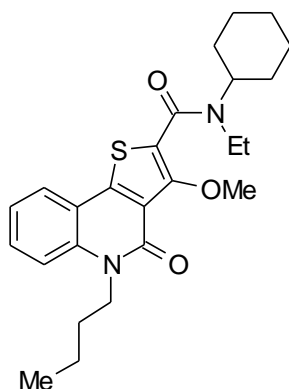
- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і N-піролідин-3-іацетаміду.

РХ/МС 442 (М+Н).

Приклад 181

Одержання 5-бутил-N-циклогексил-N-етил-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

25

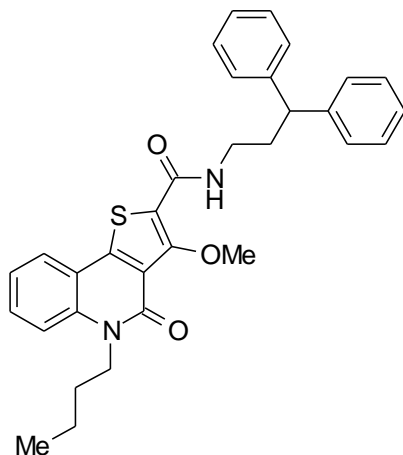


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і N-етилциклогексаміну.

PX/MS 441 (M+H).

Приклад 182

- 5 Одержання 5-бутил-N-(3,3-дифенілпропіл)-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

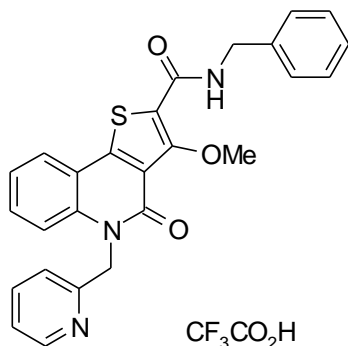


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 160, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 3,3-дифенілпропан-1-аміну.

PX/MS 525 (M+H).

Приклад 183

- 15 Одержання N-бензил-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

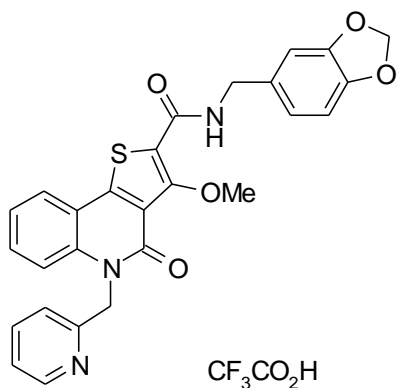


- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-фенілметанаміну.

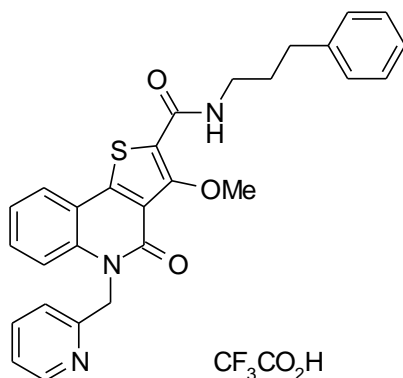
PX/MS 456 (M+H).

Приклад 184

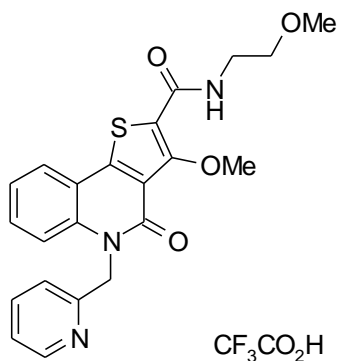
- 25 Одержання N-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанаміну.
 РХ/МС 500 (М+Н).
 Приклад 185
 Одержання 3-метокси-4-оксо-N-(3-фенілпропіл)-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

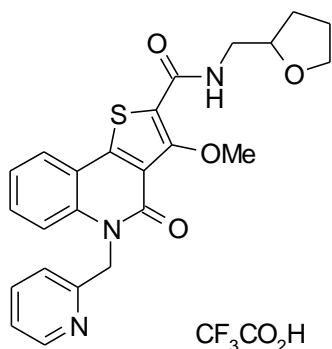


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 3-фенілпропан-1-аміну.
 РХ/МС 484 (М+Н).
 15 Приклад 186
 Одержання 3-метокси-N-(2-метоксиетил)-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 2-метоксиетанаміну.
 РХ/МС 424 (М+Н).
 Приклад 187

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



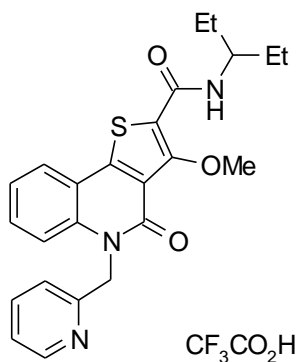
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну.

PX/MS 450 (M+H).

Приклад 188

10 Одержання N-(1-етилпропіл)-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



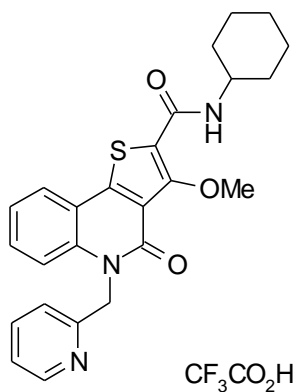
15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і пентан-3-аміну.

PX/MS 436 (M+H).

Приклад 189

20 Одержання N-циклогексил-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



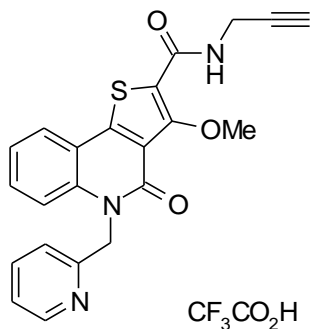
25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і циклогексанаміну.

PX/MS 448 (M+H).

Приклад 190

Одержання 3-метокси-4-оксо-N-проп-2-ін-1-іл-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



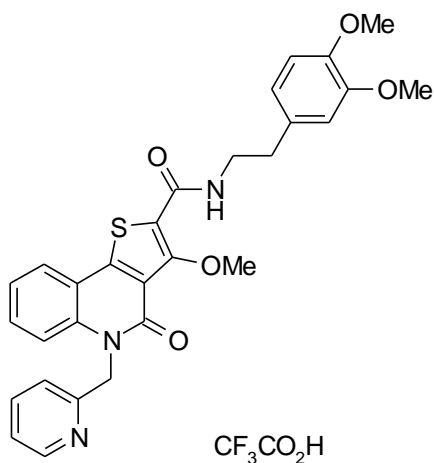
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і проп-2-ін-1-аміну.

PX/MS 404 (M+H).

Приклад 191

Одержання N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



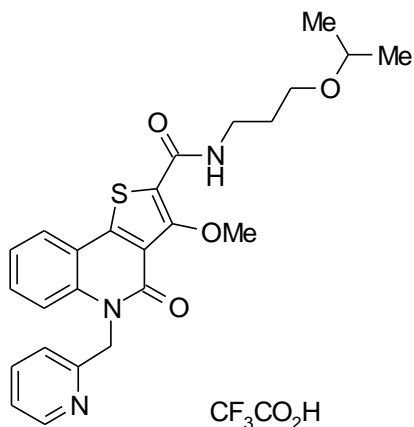
15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 2-(3,4-диметоксифеніл)етанаміну.

PX/MS 530 (M+H).

Приклад 192

Одержання 3-метокси-N-[3-(1-метилетокси)пропіл]-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



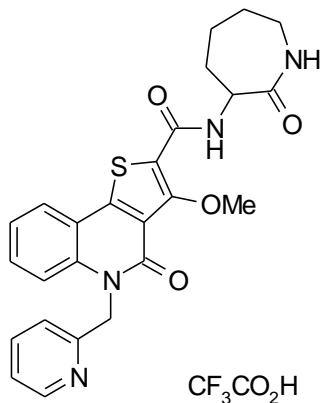
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 3-(1-метилетокси)пропан-1-аміну.

РХ/МС 466 (M+H).

5 Приклад 193

Одержання 3-метокси-4-оксо-N-(2-оксоазепан-3-іл)-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



10

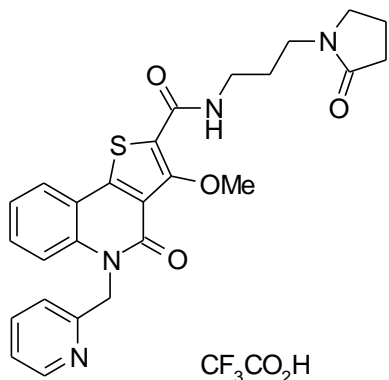
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 3-аміноазепан-2-ону.

РХ/МС 477 (M+H).

Приклад 194

15

Одержання 3-метокси-4-оксо-N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



20

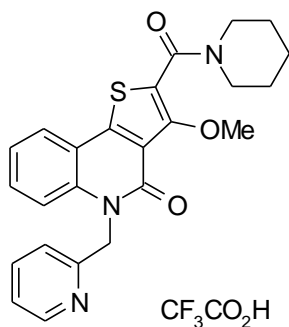
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-(3-амінопропіл)піролідин-2-ону.

РХ/МС 491 (M+H).

Приклад 195

25

Одержання 3-метокси-2-(піперидин-1-ілкарбоніл)-5-(піридин-2-ілметил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату

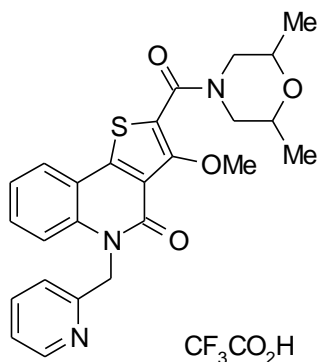


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і піперидину.

РХ/МС 434 (M+H).

Приклад 196

Одержання 2-[(2,6-диметилморфолін-4-іл)карбоніл]-3-метокси-5-(піридин-2-ілметил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату

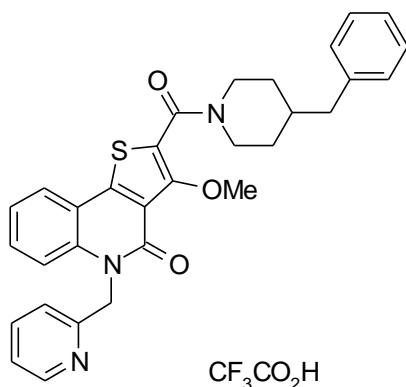


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 2,6-диметилморфоліну.

РХ/МС 464 (M+H).

Приклад 197

Одержання 2-[(4-бензилпіперидин-1-іл)карбоніл]-3-метокси-5-(піридин-2-ілметил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату

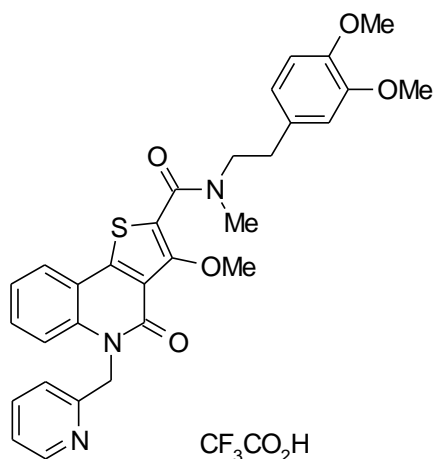


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 4-бензилпіперидину.

РХ/МС 524 (M+H).

Приклад 198

Одержання N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

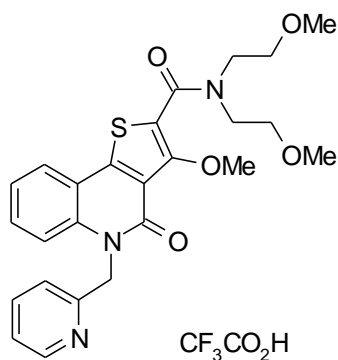


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 2-(3,4-диметоксифеніл)-N-метилетанаміну.

5 РХ/МС 544 (M+H).

Приклад 199

Одержання 3-метокси-N, N-біс(2-метоксиетил)-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



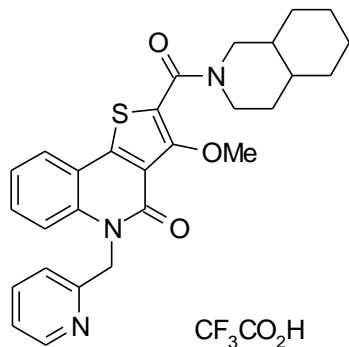
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 2-метокси-N-(2-метоксиетил)етанаміну.

РХ/МС 482 (M+H).

15 Приклад 200

Одержання 3-метокси-2-(октагідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)-5-(піридин-2-ілметил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



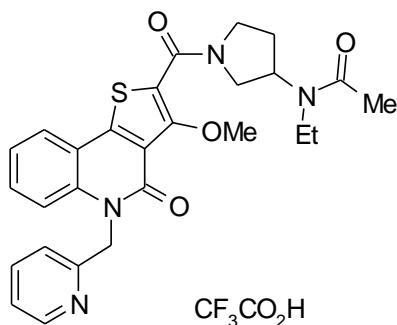
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і декагідроізохіноліну.

РХ/МС 488 (M+H).

Приклад 201

Одержання N-етил-N-(1-{{3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл}карбоніл}піролідин-3-іл)ацетаміду трифторацетату



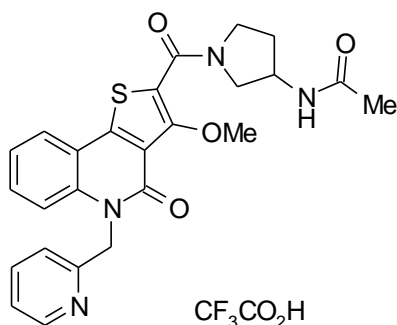
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і N-етил-N-піролідин-3-ілацетаміду.

RX/МС 505 (M+H).

Приклад 202

10 Одержання N-(1-{{3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл}карбоніл}піролідин-3-іл)ацетаміду трифторацетату



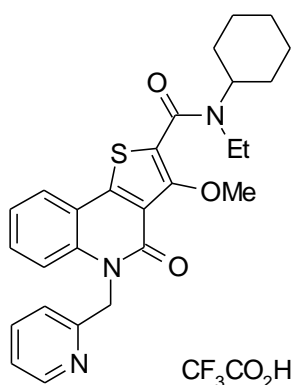
15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і N-піролідин-3-ілацетаміду.

RX/МС 477 (M+H).

Приклад 203

20 Одержання N-циклогексил-N-етил-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



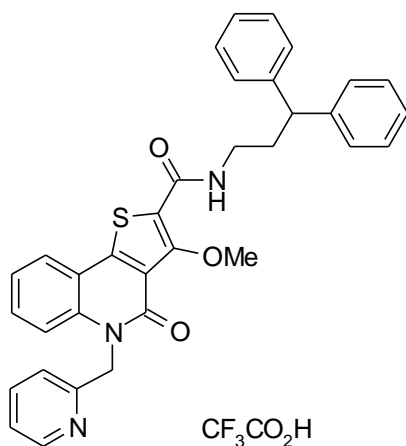
25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і N-етилциклогексанаміну.

RX/МС 476 (M+H).

Приклад 204

Одержання N-(3,3-дифенілпропіл)-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5

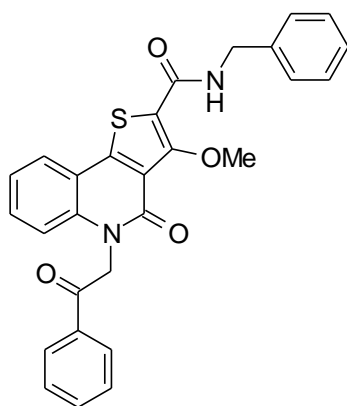
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 160, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 3,3-дифенілпропан-1-аміну.

РХ/МС 560 (M+H).

Приклад 205

10

Одержання N-бензил-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



15

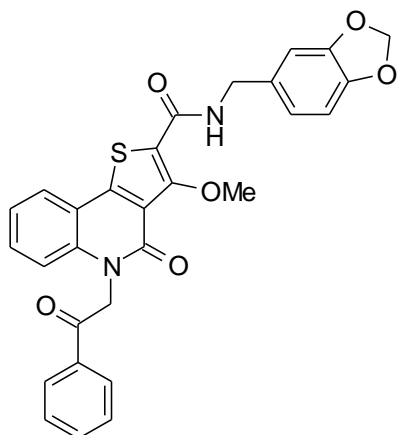
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-фенілметанаміну.

РХ/МС 483 (M+H).

Приклад 206

20

Одержання N-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



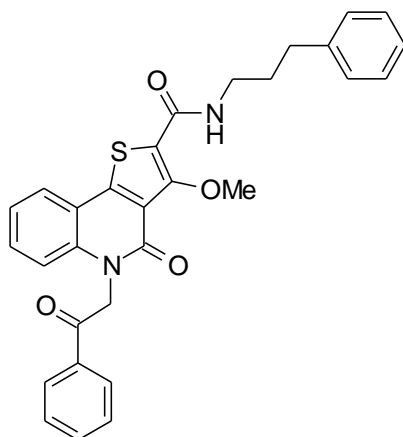
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанаміну.

RX/MS 527 (M+H).

Приклад 207

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(3-фенілпропіл)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



10

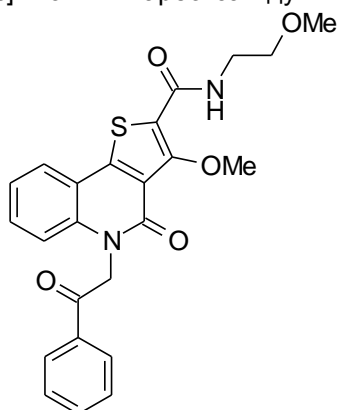
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 3-фенілпропан-1-аміну.

RX/MS 511 (M+H).

15

Приклад 208

Одержання 3-метокси-N-(2-метоксиетил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

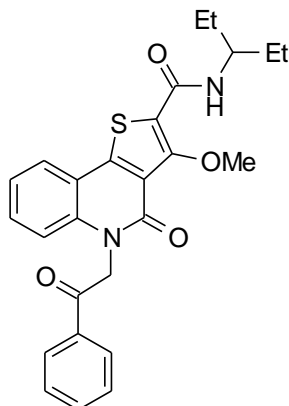


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 2-метоксиетанаміну.

РХ/МС 451 (M+N).

Приклад 209

- 5 Одержання N-(1-етилпропіл)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

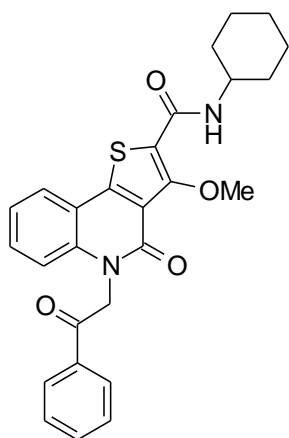


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і пентан-3-аміну.

РХ/МС 463 (M+N).

Приклад 210

- 15 Одержання N-циклогексил-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

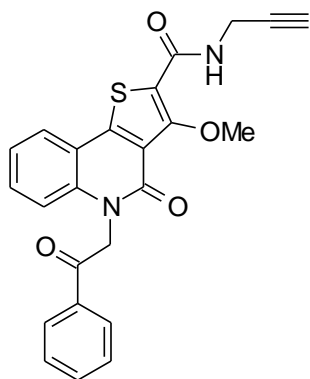


- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і циклогексанаміну.

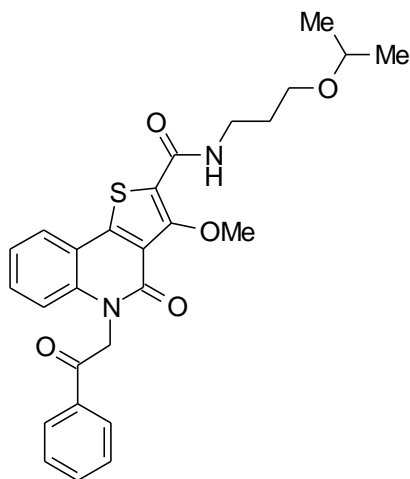
РХ/МС 475 (M+N).

Приклад 211

- 25 Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-проп-2-ін-1-іл-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

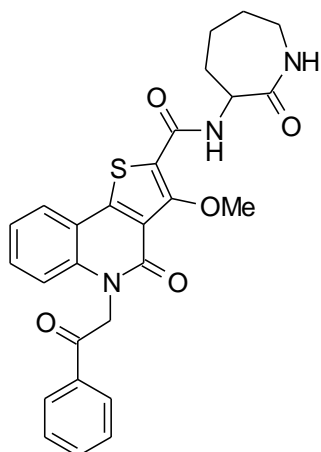


- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і проп-2-ін-1-аміну.
 РХ/МС 431 (М+Н).
 Приклад 212
 Одержання 3-метокси-N-[3-(1-метилетокси)пропіл]-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



10

- За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 3-(1-метилетокси)пропан-1-аміну.
 РХ/МС 493 (М+Н).
 15 Приклад 213
 Одержання 3-метокси-4-оксо-N-(2-оксоазепан-3-іл)-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

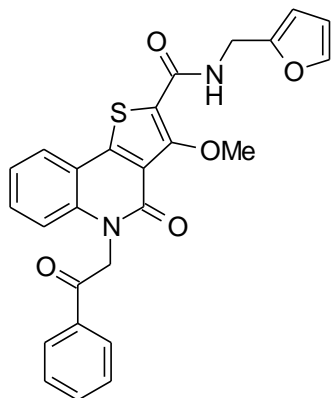


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 3-аміноазепан-2-ону.

РХ/МС 504 (М+Н).

5 Приклад 214

Одержання N-(фуран-2-ілметил)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



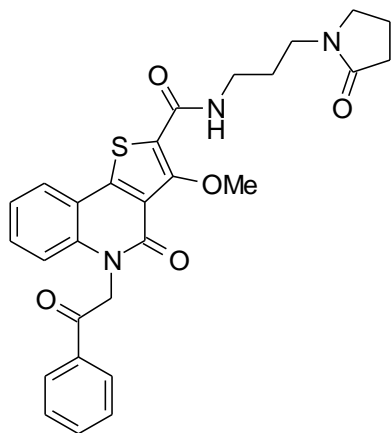
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-фуран-2-ілметанаміну.

РХ/МС 473 (М+Н).

Приклад 215

15 Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



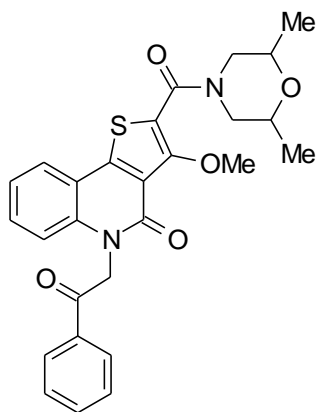
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-(3-амінопропіл)піролідін-2-ону.

РХ/МС 518 (М+Н).

Приклад 216

25 Одержання 2-[(2,6-диметилморфолін-4-іл)карбоніл]-3-метокси-5-(2-оксо-2-фенілетил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону



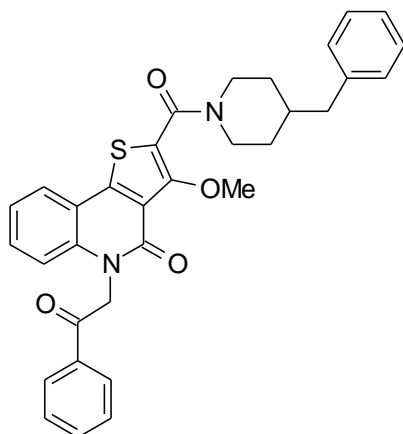
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 2,6-диметилморфоліну.

РХ/МС 491 (M+N).

Приклад 217

Одержання 2-[(4-бензилпіперидин-1-іл)карбоніл]-3-метокси-5-(2-оксо-2-фенілетил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону



10

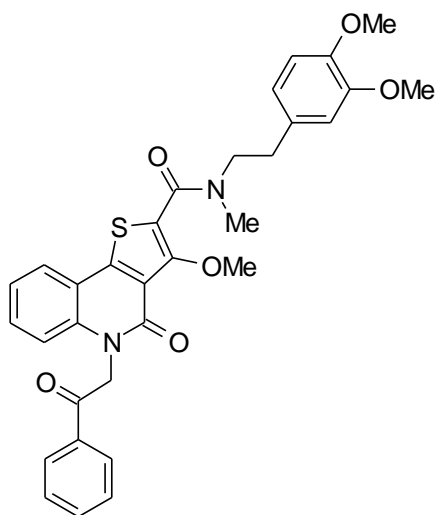
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 4-бензилпіперидину.

РХ/МС 551 (M+N).

15

Приклад 218

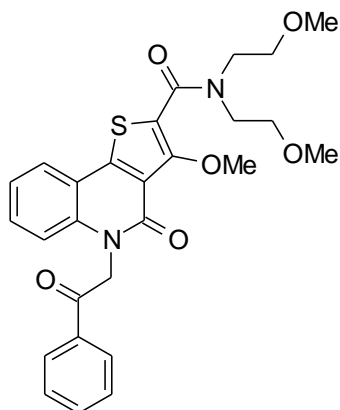
Одержання N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 2-(3,4-диметоксифеніл)-N-метилетанаміну. РХ/МС 571 (М+Н).

Приклад 219

Одержання 3-метокси-N, N-біс(2-метоксиетил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



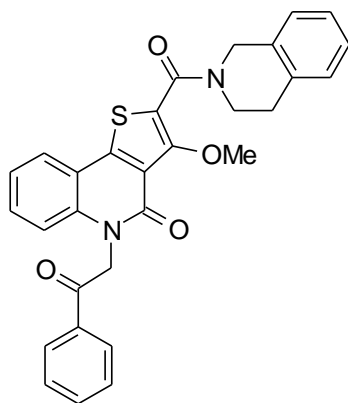
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 2-метокси-N-(2-метоксиетил)етанаміну. РХ/МС 509 (М+Н).

15

Приклад 220

Одержання 2-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)-3-метокси-5-(2-оксо-2-фенілетил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону



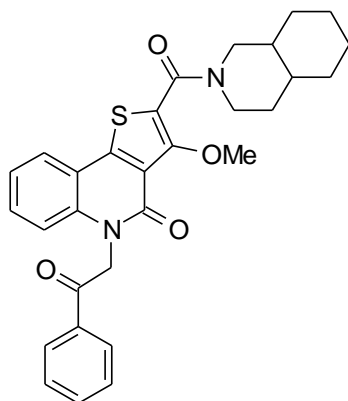
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну.

РХ/МС 509 (M+H).

Приклад 221

Одержання 3-метокси-2-(октагідроізохінолін-2(1H)-ілкарбоніл)-5-(2-оксо-2-фенілетил)тісно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону



10

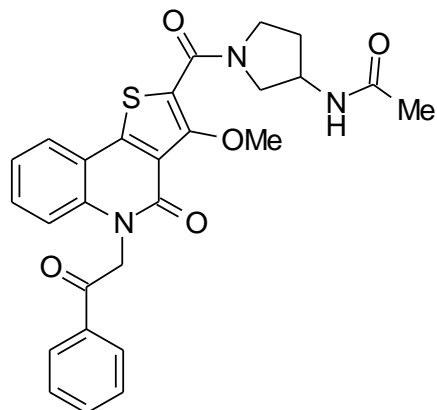
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і декагідроізохіноліну.

РХ/МС 515 (M+H).

15

Приклад 222

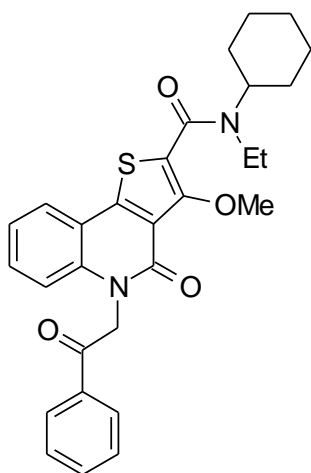
Одержання N-(1-([3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротісно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл)піролідин-3-іл)ацетаміду



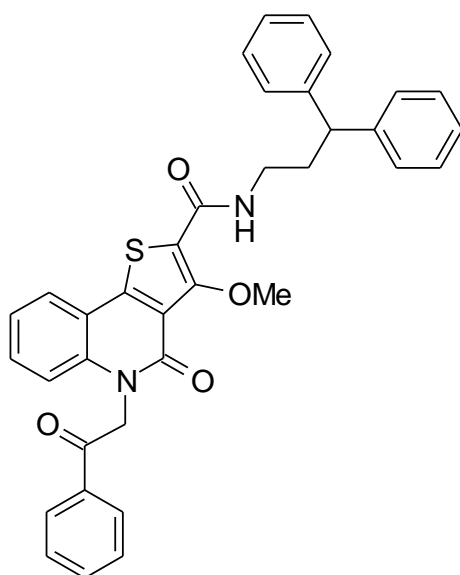
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і N-піролідин-3-ілацетаміду.

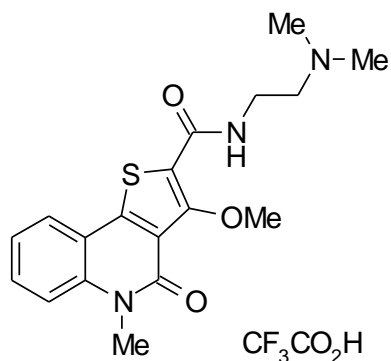
5
 РХ/МС 504 (М+Н).
 Приклад 223
 Одержання N-циклогексил-N-етил-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



10
 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і N-етилциклогексанаміну.
 РХ/МС 503 (М+Н).
 Приклад 224
 Одержання N-(3,3-дифенілпропіл)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



15
 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 160, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 3,3-дифенілпропан-1-аміну.
 РХ/МС 587 (М+Н).
 Приклад 225
 Одержання N-[2-(диметиламіно)етил]-3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

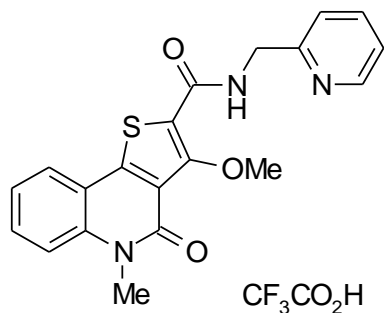


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і N, N-диметилетан-1,2-діаміну.

5 РХ/МС 360 (M+H).

Приклад 226

Одержання 3-метокси-5-метил-4-оксо-N-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



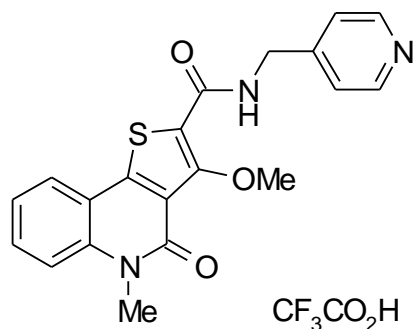
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-піридин-2-ілметанаміну.

РХ/МС 380 (M+H).

15 Приклад 227

Одержання 3-метокси-5-метил-4-оксо-N-(піридин-4-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



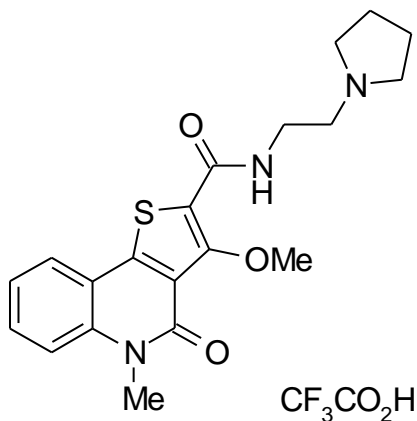
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-піридин-4-ілметанаміну.

РХ/МС 380 (M+H).

Приклад 228

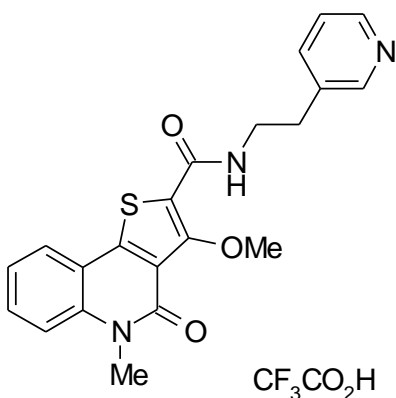
25 Одержання 3-метокси-5-метил-4-оксо-N-(2-піролідін-1-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 2-піролідін-1-ілетанаміну.
РХ/МС 386 (M+H).

Приклад 229

Одержання 3-метокси-5-метил-4-оксо-N-(2-піридин-3-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



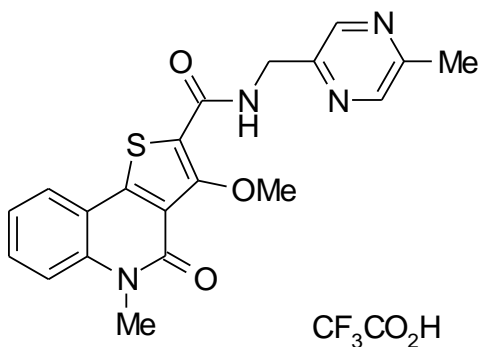
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 2-піридин-3-ілетанаміну.

РХ/МС 394 (M+H).

15 Приклад 230

Одержання 3-метокси-5-метил-N-[(5-метилпіразин-2-іл)метил]-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



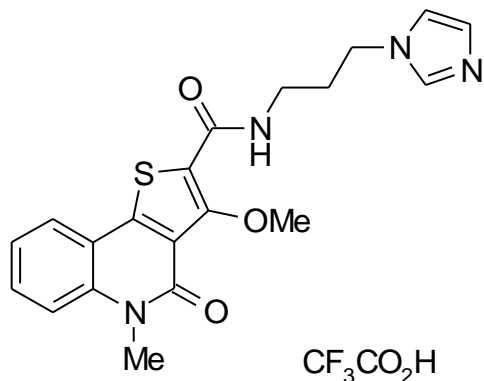
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-(5-метилпіразин-2-іл)метанаміну.

РХ/МС 395 (M+H).

Приклад 231

Одержання N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5

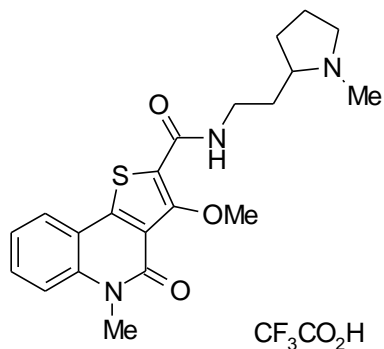
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.

RX/МС 397 (M+H).

10

Приклад 232

Одержання 3-метокси-5-метил-N-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



15

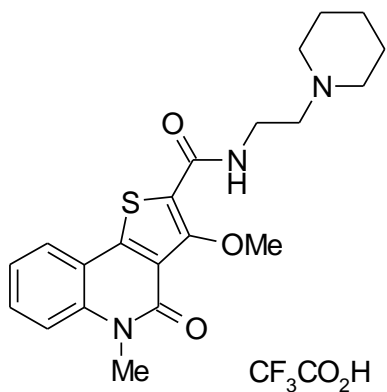
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 2-(1-метилпіролідін-2-іл)етанаміну.

RX/МС 400 (M+H).

Приклад 233

20

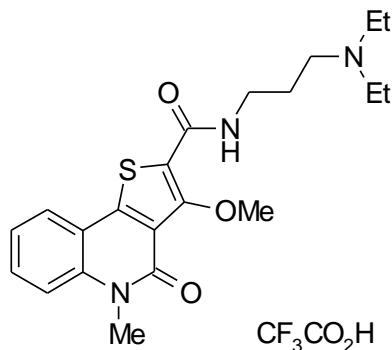
Одержання 3-метокси-5-метил-4-оксо-N-(2-піперидин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 2-піперидин-1-ілетанаміну.
РХ/МС 400 (М+Н).

Приклад 234

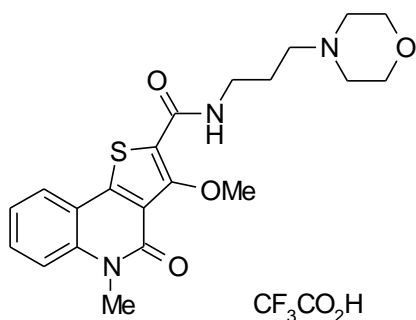
- 5 Одержання N-[3-(діетиламіно)пропіл]-3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і N, N-діетилпропан-1,3-діаміну.
РХ/МС 402 (М+Н).

Приклад 235

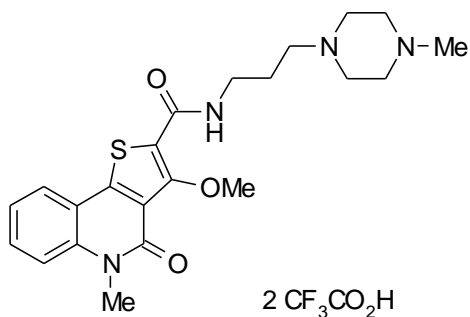
- 15 Одержання 3-метокси-5-метил-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 3-морфолін-4-ілпропан-1-аміну.
РХ/МС 416 (М+Н).

Приклад 236

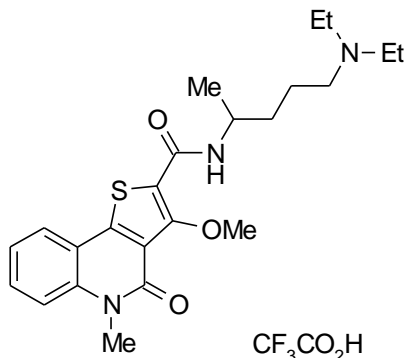
- 25 Одержання 3-метокси-5-метил-N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



- 30 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-аміну.
РХ/МС 429 (М+Н).

Приклад 237

Одержання N-[4-(діетиламіно)-1-метилбутил]-3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



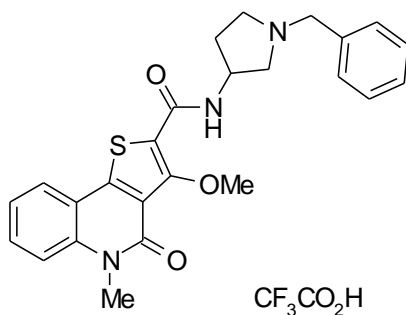
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і N¹,N¹-діетилпентан-1,4-діаміну.

PX/MS 430 (M+N).

Приклад 238

Одержання N-(1-бензилпіролідін-3-іл)-3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



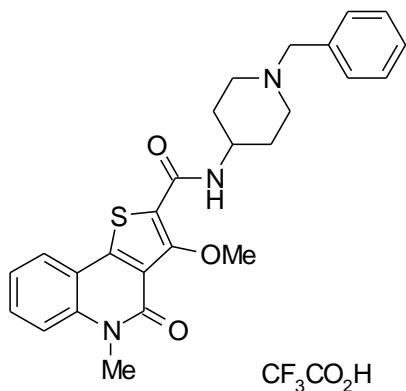
15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-бензилпіролідін-3-аміну.

PX/MS 448 (M+N).

Приклад 239

Одержання N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-3-метокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



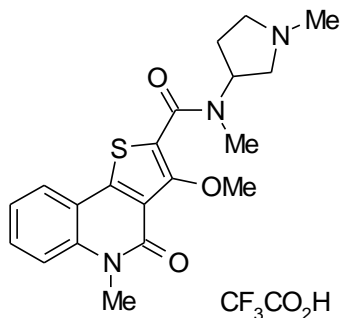
25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-бензилпіперидин-4-аміну.

PX/MS 462 (M+N).

Приклад 240

Одержання 3-метокси-N, 5-диметил-N-(1-метилпіролідин-3-іл)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5

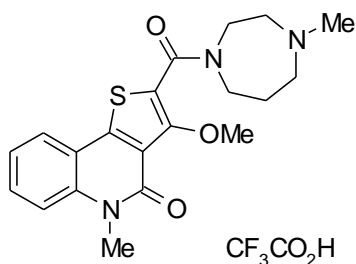
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і N, 1-диметилпіролідин-3-аміну.

RX/MS 386 (M+H).

10

Приклад 241

Одержання 3-метокси-5-метил-2-[(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



15

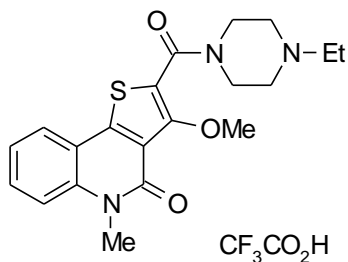
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-метил-1,4-діазепану.

RX/MS 386 (M+H).

Приклад 242

20

Одержання 2-[(4-етилпіперазин-1-іл)карбоніл]-3-метокси-5-метилтієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



25

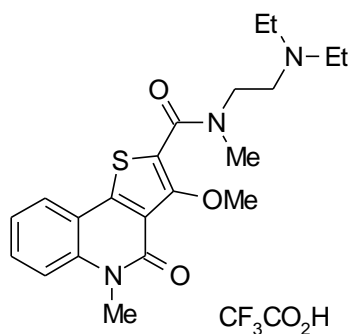
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-етилпіперазину.

RX/MS 386 (M+H).

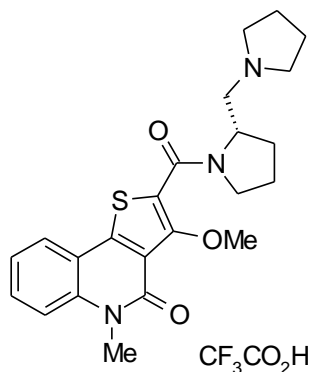
Приклад 243

30

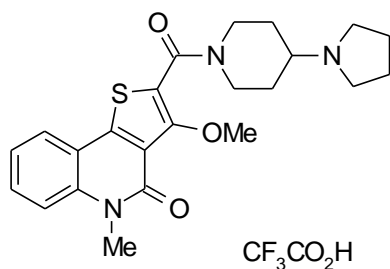
Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



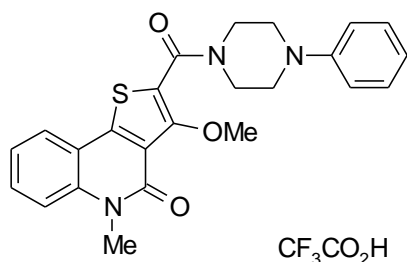
- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну.
РХ/МС 402 (M+H).
Приклад 244
Одержання 3-метокси-5-метил-2-[(2S)-2-(піролідин-1-ілметил)піролідин-1-іл]карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-[(2S)-піролідин-2-ілметил]піролідину.
РХ/МС 426 (M+H).
15 Приклад 245
Одержання 3-метокси-5-метил-2-[(4-піролідин-1-ілпіперидин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 4-піролідин-1-ілпіперидину.
РХ/МС 426 (M+H).
25 Приклад 246
Одержання 3-метокси-5-метил-2-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату

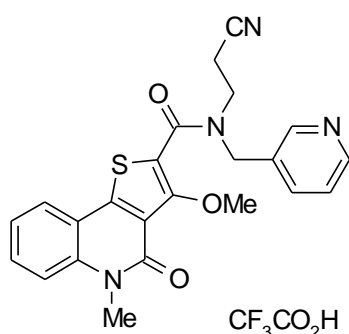


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-фенілпіперазину.

5 РХ/МС 434 (М+Н).

Приклад 247

Одержання N-(2-ціаноетил)-3-метокси-5-метил-4-оксо-N-(піридин-3-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



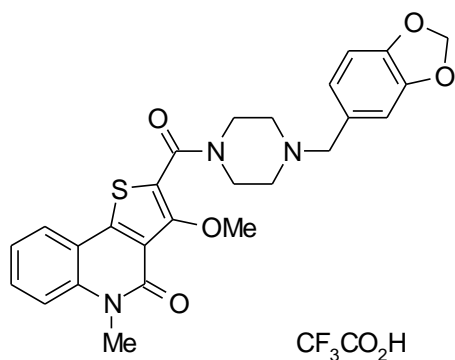
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 3-[(піридин-3-ілметил)аміно]пропаннітрилу.

РХ/МС 433 (М+Н).

15 Приклад 248

Одержання 2-[[4-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл]-3-метокси-5-метилтієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону трифторацетату



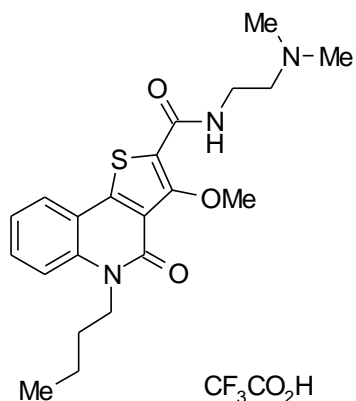
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 84 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)піперазину.

РХ/МС 492 (М+Н).

Приклад 249

25 Одержання 5-бутил-N-[2-(диметиламіно)етил]-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



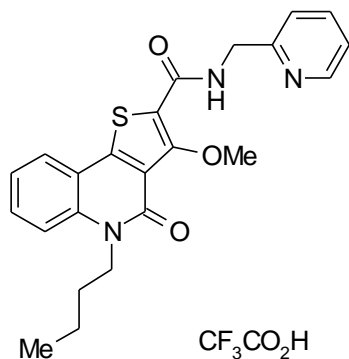
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і N, N-диметилетан-1,2-діаміну.

PX/MS 402 (M+H).

Приклад 250

Одержання 5-бутил-3-метокси-4-оксо-N-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



10

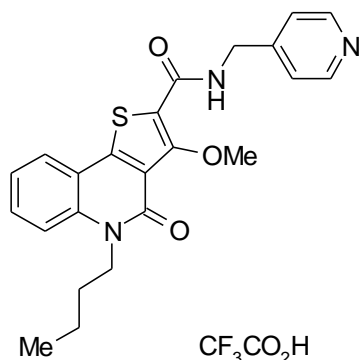
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-піридин-2-ілметанаміну.

PX/MS 422 (M+H).

15

Приклад 251

Одержання 5-бутил-3-метокси-4-оксо-N-(піридин-4-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



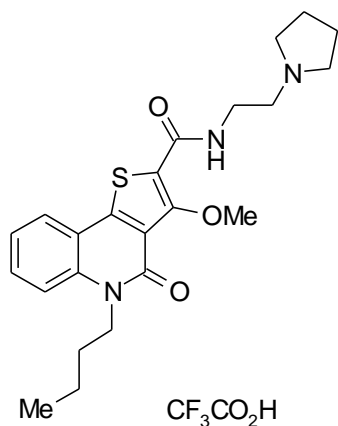
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-піридин-4-ілметанаміну.

PX/MS 422 (M+H).

Приклад 252

Одержання 5-бутил-3-метокси-4-оксо-N-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5

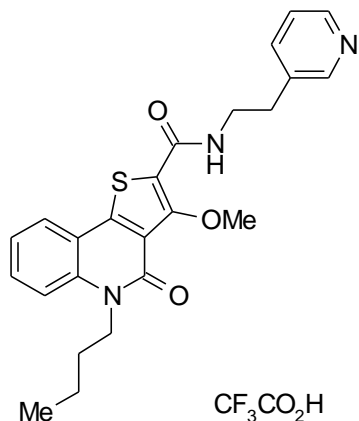
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 2-піролідин-1-ілетанаміну.

RX/MS 428 (M+H).

Приклад 253

10

Одержання 5-бутил-3-метокси-4-оксо-N-(2-піридин-3-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



15

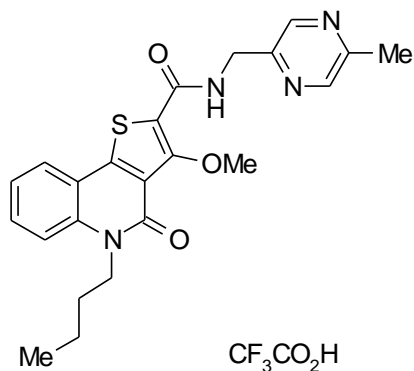
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 2-піридин-3-ілетанаміну.

RX/MS 436 (M+H).

Приклад 254

20

Одержання 5-бутил-3-метокси-N-[(5-метилпіразин-2-іл)метил]-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

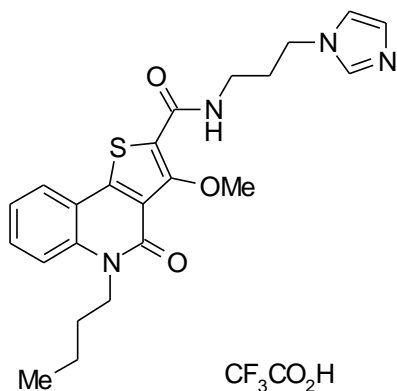


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-(5-метилпіразин-2-іл)метанаміну.

РХ/МС 437 (M+H).

5 Приклад 255

Одержання 5-бутил-N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



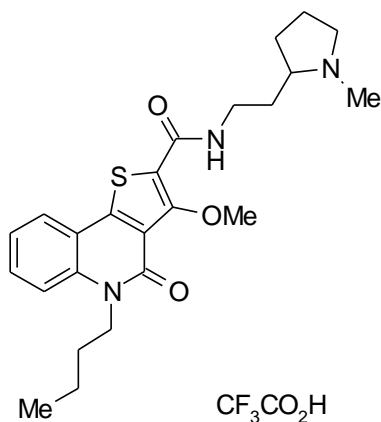
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.

РХ/МС 439 (M+H).

Приклад 256

15 Одержання 5-бутил-3-метокси-N-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил]-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



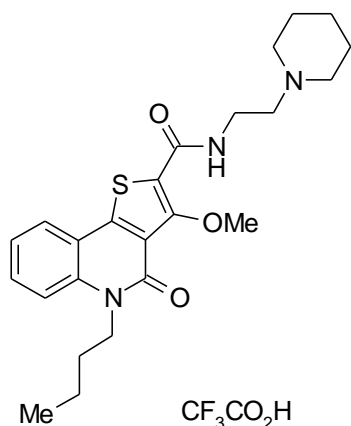
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 2-(1-метилпіролідин-2-іл)етанаміну.

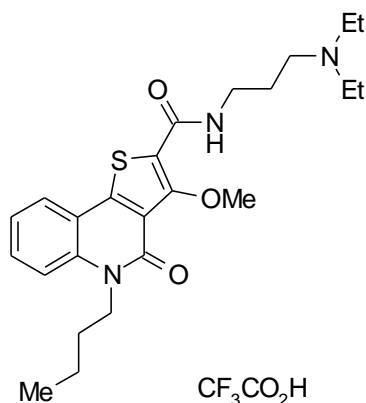
РХ/МС 442 (M+H).

Приклад 257

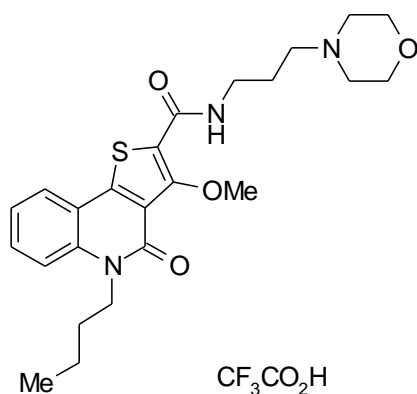
25 Одержання 5-бутил-3-метокси-4-оксо-N-(2-піперидин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 2-піперидин-1-ілетанаміну.
 PX/MS 442 (M+H).
 Приклад 258
 Одержання 5-бутил-N-[3-(діетиламіно)пропіл]-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

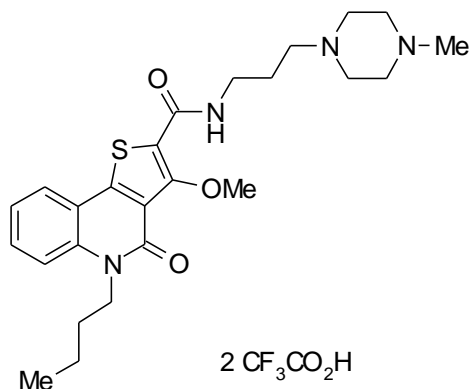


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і N, N-діетилпропан-1,3-діаміну.
 PX/MS 444 (M+H).
 15 Приклад 259
 Одержання 5-бутил-3-метокси-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

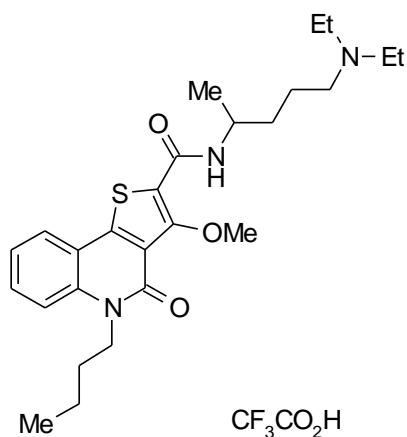


- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 3-морфолін-4-ілпропан-1-аміну.

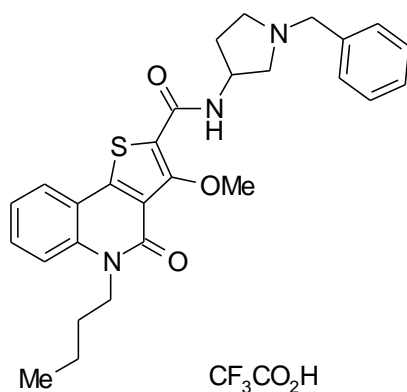
5
 5-бутил-3-метокси-N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату
 Приклад 260
 Одержання
 РХ/МС 458 (М+Н).



10
 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-аміну.
 Приклад 261
 Одержання 5-бутил-N-[4-(діетиламіно)-1-метилбутил]-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату
 РХ/МС 471 (М+Н).



15
 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і N¹,N¹-діетилпентан-1,4-діаміну.
 Приклад 262
 Одержання N-(1-бензилпіролідин-3-іл)-5-бутил-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату
 РХ/МС 472 (М+Н).



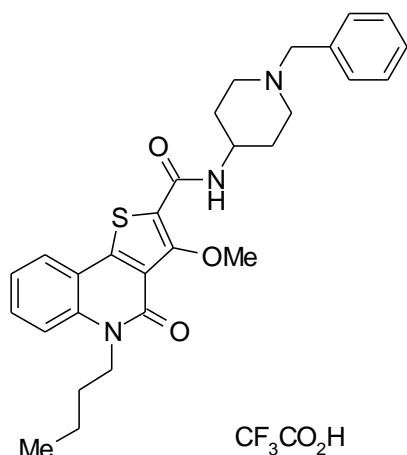
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-бензилпіперидин-3-аміну.

PX/МС 490 (M+H).

Приклад 263

Одержання N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-5-бутил-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



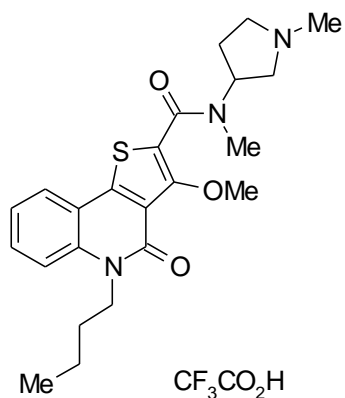
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-бензилпіперидин-4-аміну.

PX/МС 504 (M+H).

Приклад 264

Одержання 5-бутил-3-метокси-N-метил-N-(1-метилпіролідин-3-іл)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



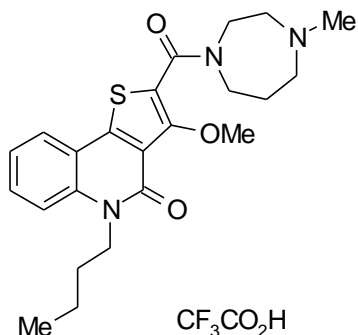
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і N, 1-диметилпіролідін-3-аміну.

RX/MS 428 (M+H).

Приклад 265

- 5 Одержання 5-бутил-3-метокси-2-[(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату

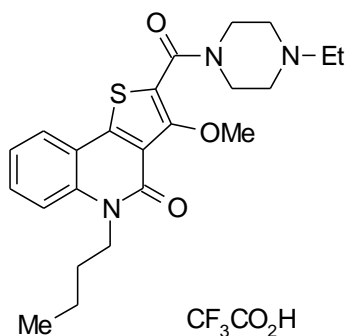


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-метил-1,4-діазепану.

RX/MS 428 (M+H).

Приклад 266

- 15 Одержання 5-бутил-2-[(4-етилпіперазин-1-іл)карбоніл]-3-метокситієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату

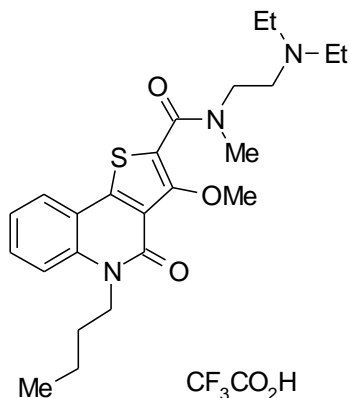


- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-етилпіперазину.

RX/MS 428 (M+H).

Приклад 267

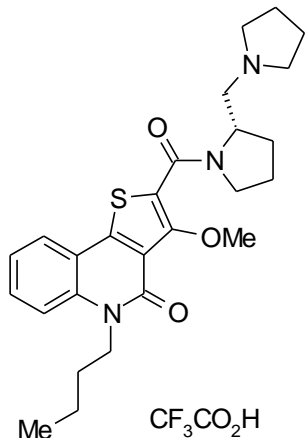
- 25 Одержання 5-бутил-N-[2-(діетиламіно)етил]-3-метокси-N-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну.
РХ/МС 444 (M+H).

Приклад 268

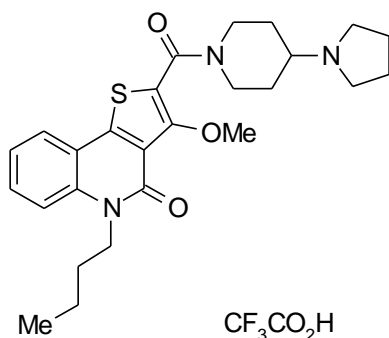
- 5 Одержання 5-бутил-3-метокси-2-[(2S)-2-(піролідін-1-ілметил)піролідін-1-іл]карбоніл}тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-[(2S)-піролідін-2-ілметил]піролідину.
РХ/МС 468 (M+H).

Приклад 269

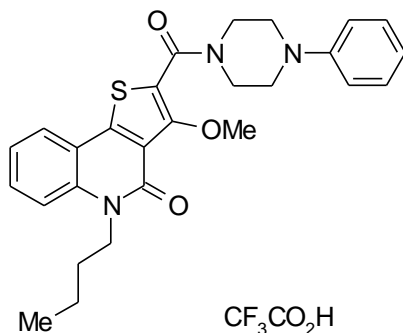
- 15 Одержання 5-бутил-3-метокси-2-[(4-піролідін-1-ілпіперидин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 4-піролідін-1-ілпіперидину.
РХ/МС 468 (M+H).

Приклад 270

- 25 Одержання 5-бутил-3-метокси-2-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату

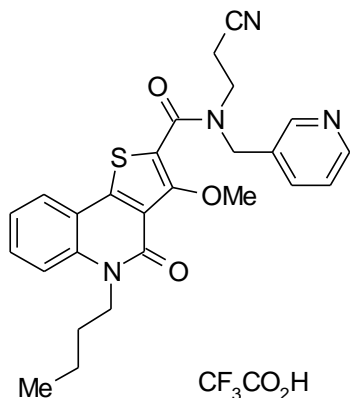


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-фенілпіперазину.

РХ/МС 476 (М+Н).

5 Приклад 271

Одержання 5-бутил-N-(2-ціаноетил)-3-метокси-4-оксо-N-(піридин-3-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



10

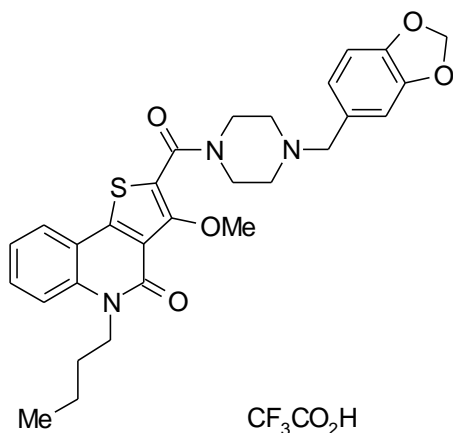
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 3-[(піридин-3-ілметил)аміно]пропаннітрилу.

РХ/МС 475 (М+Н).

Приклад 272

15

Одержання 2-[[4-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл]-5-бутил-3-метокситієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону трифторацетату



20

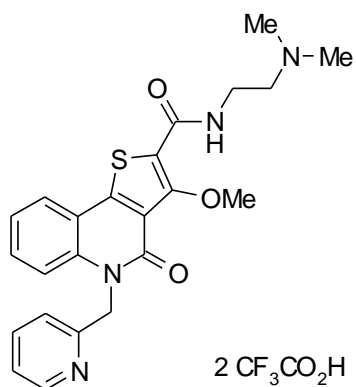
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 103 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)піперазину.

РХ/МС 534 (М+Н).

Приклад 273

25

Одержання N-[2-(диметиламіно)етил]-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату

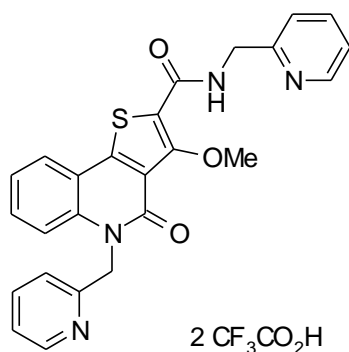


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і N, N-диметилетан-1,2-діаміну.

5 РХ/МС 437 (M+H).

Приклад 274

Одержання 3-метокси-4-оксо-N, 5-біс(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



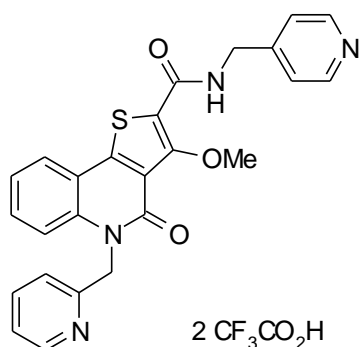
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-піридин-2-ілметанаміну.

РХ/МС 457 (M+H).

15 Приклад 275

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-N-(піридин-4-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



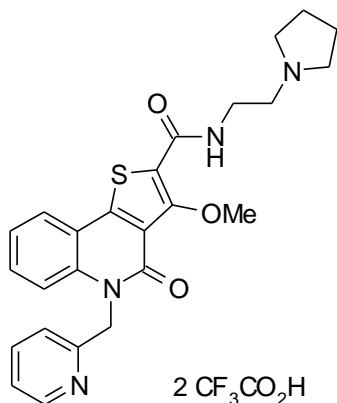
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-піридин-4-ілметанаміну.

РХ/МС 457 (M+H).

Приклад 276

25 Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-N-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату

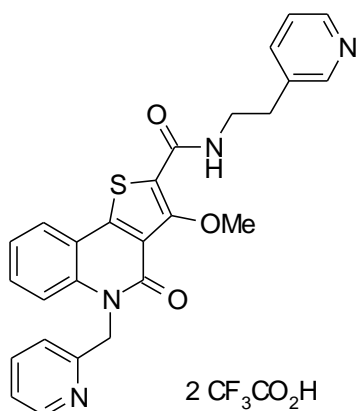


5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 2-піролідін-1-ілетанаміну.
RX/MS 463 (M+H).

Приклад 277

Одержання 3-метокси-4-оксо-N-(2-піридин-3-ілетил)-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату

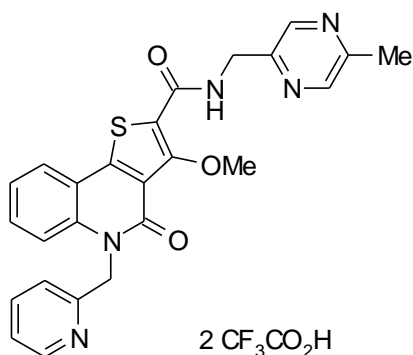
10



15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 2-піридин-3-ілетанаміну.
RX/MS 471 (M+H).

Приклад 278

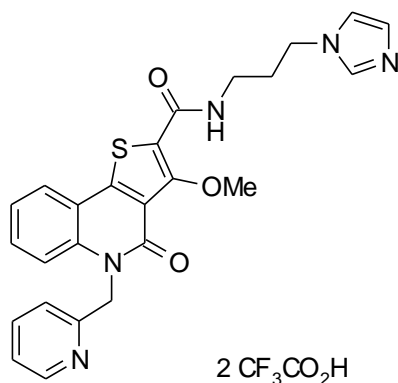
Одержання 3-метокси-N-[(5-метилпіразин-2-іл)метил]-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



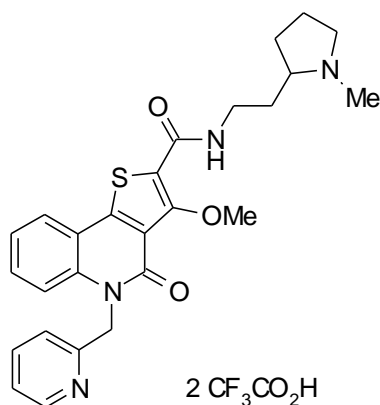
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-(5-метилпіразин-2-іл)метанаміну.

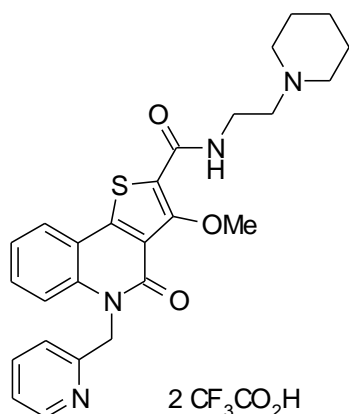
5
 PX/МС 472 (М+Н).
 Приклад 279
 Одержання N-[3-(1Н-імідазол-1-іл)пропіл]-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



10
 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 3-(1Н-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.
 PX/МС 474 (М+Н).
 Приклад 280
 Одержання 3-метокси-N-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



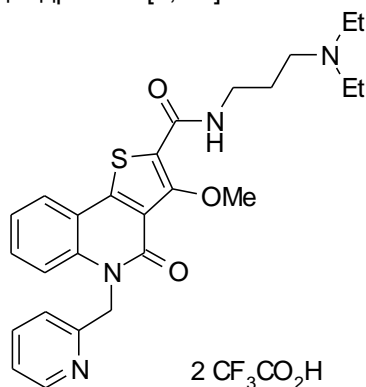
15
 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 2-(1-метилпіролідін-2-іл)етанаміну.
 PX/МС 477 (М+Н).
 20 Приклад 281
 Одержання 3-метокси-4-оксо-N-(2-піперидин-1-ілетил)-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 2-піперидин-1-ілетанаміну.
РХ/МС 477 (М+Н).

Приклад 282

Одержання N-[3-(діетиламіно)пропіл]-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



10

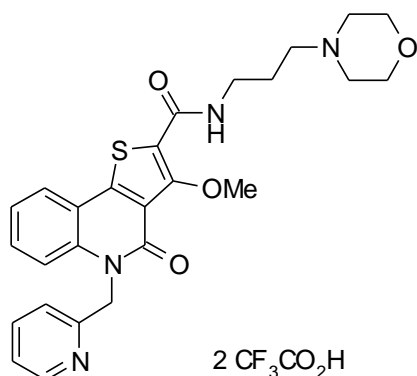
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і N, N-діетилпропан-1,3-діаміну.

РХ/МС 479 (М+Н).

Приклад 283

15

Одержання 3-метокси-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



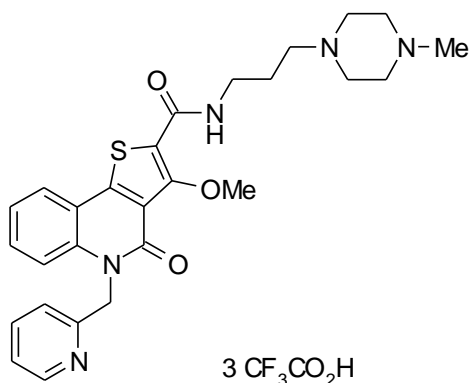
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 3-морфолін-4-ілпропан-1-аміну.

РХ/МС 493 (М+Н).

Приклад 284

Одержання 3-метокси-N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду тритрифторацетату



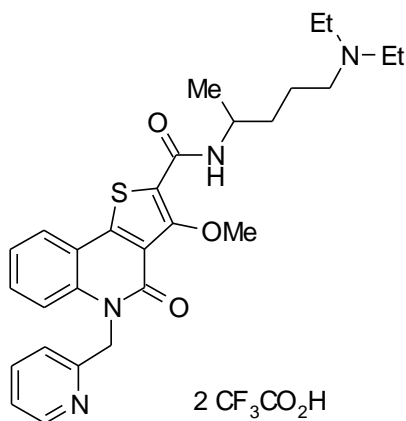
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-аміну.

Приклад 285

Одержання N-[4-(діетиламіно)-1-метилбутил]-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату

10



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і N¹,N¹-діетилпентан-1,4-діаміну.

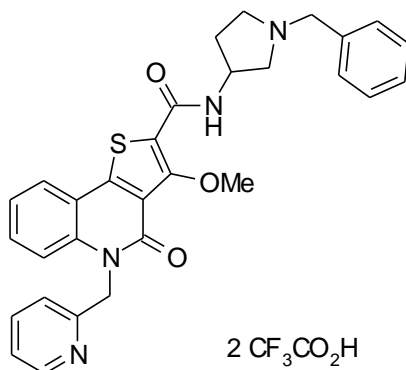
15

RX/MS 507 (M+H).

Приклад 286

Одержання N-(1-бензилпіролідін-3-іл)-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату

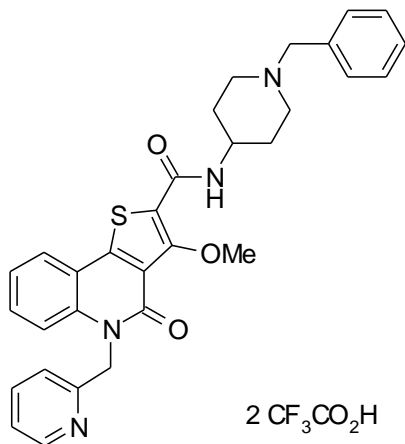
20



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-бензилпіролідін-3-аміну.
РХ/МС 525 (М+Н).

Приклад 287

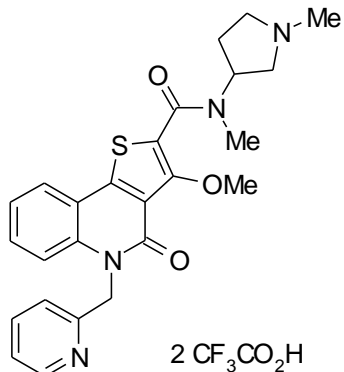
- 5 Одержання N-(1-бензилпіролідін-4-іл)-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-бензилпіролідін-4-аміну.
РХ/МС 539 (М+Н).

Приклад 288

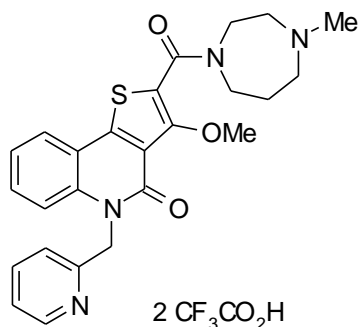
- 15 Одержання 3-метокси-N-метил-N-(1-метилпіролідін-3-іл)-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і N, 1-диметилпіролідін-3-аміну.

Приклад 289

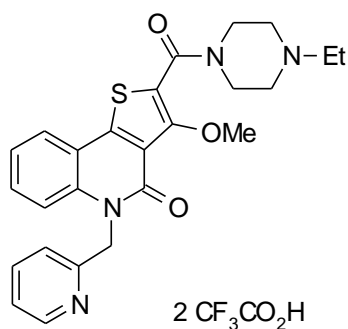
Одержання 3-метокси-2-[(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)карбоніл]-5-(піридин-2-ілметил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону дитрифторацетату



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-метил-1,4-діазепану.

5 Приклад 290

Одержання 2-[(4-етилпіперазин-1-іл)карбоніл]-3-метокси-5-(піридин-2-ілметил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону дитрифторацетату

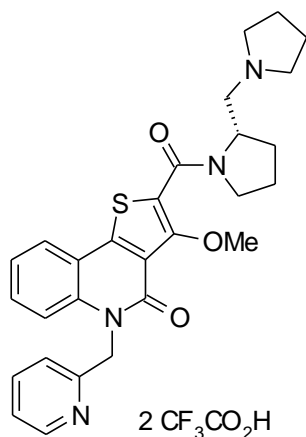


10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-етилпіперазину.

Приклад 291

15 Одержання 3-метокси-5-(піридин-2-ілметил)-2-[(2S)-2-(піролідін-1-ілметил)піролідін-1-іл]карбонілтієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону дитрифторацетату



20

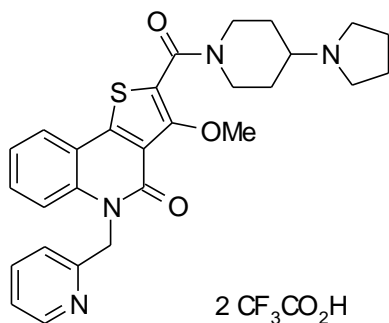
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-[(2S)-піролідін-2-ілметил]піролідину.

РХ/МС 503 (M+H).

Приклад 292

Одержання 3-метокси-5-(піридин-2-ілметил)-2-[(4-піролідін-1-ілпіперидин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону дитрифторацетату

25

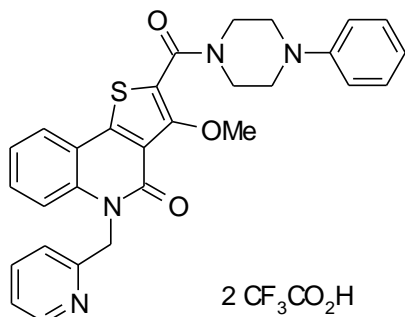


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 4-піролідин-1-ілпіперидину.

5 РХ/МС 503 (М+Н).

Приклад 293

Одержання 3-метокси-2-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-(піридин-2-ілметил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону дитрифторацетату



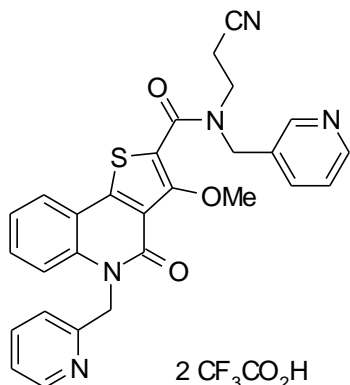
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 1-фенілпіперазину.

РХ/МС 511 (М+Н).

15 Приклад 294

Одержання N-(2-ціаноетил)-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-N-(піридин-3-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



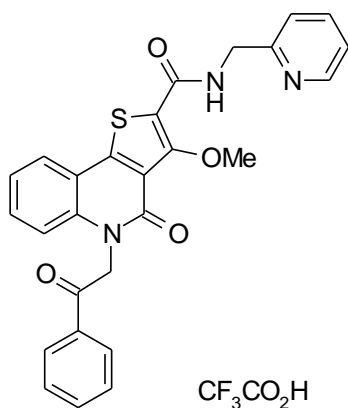
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 3, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 19 і 3-[(піридин-3-ілметил)аміно]пропаннітрилу.

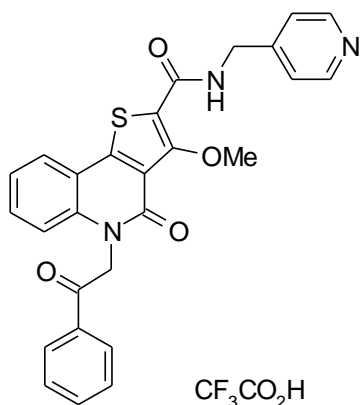
РХ/МС 510 (М+Н).

Приклад 295

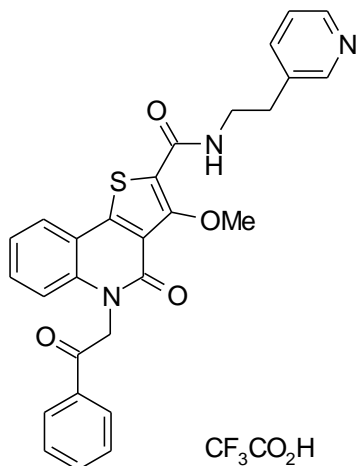
25 Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-піридин-2-ілметанаміну.
 PX/MS 484 (M+H).
 Приклад 296
 Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(піридин-4-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-піридин-4-ілметанаміну.
 PX/MS 484 (M+H).
 Приклад 297
 Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-піридин-3-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

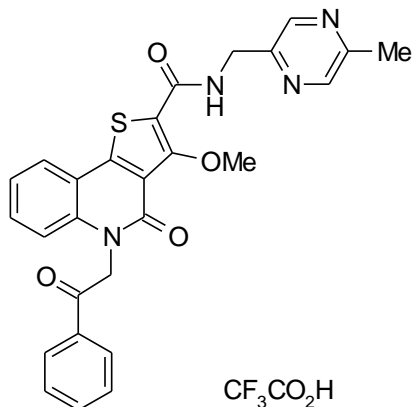


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 2-піридин-3-ілетанаміну.

РХ/МС 498 (M+H).

5 Приклад 298

Одержання 3-метокси-N-[(5-метилпіразин-2-іл)метил]-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



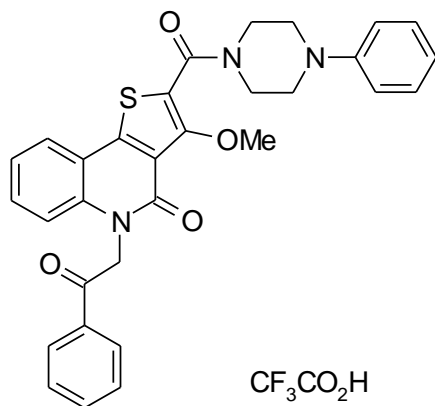
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-(5-метилпіразин-2-іл)метанаміну.

РХ/МС 499 (M+H).

Приклад 299

15 Одержання 3-метокси-5-(2-оксо-2-фенілетил)-2-[(4-фенілпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



20

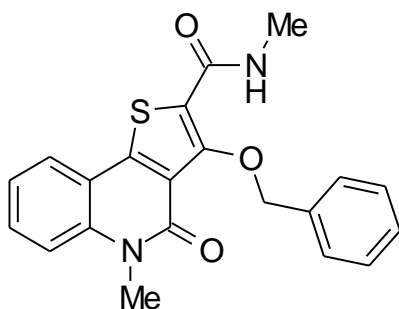
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 і 1-фенілпіперазину.

РХ/МС 538 (M+H).

Приклад 300

Одержання 3-(бензилокси)-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

25

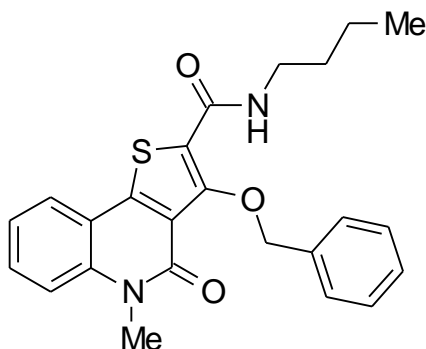


До розчину (0,15 М, 0,40 мл, 60 мкмоль) сполуки Допоміжного Прикладу 91 у ДМФ додавали розчин (0,66 М, 0,10 мл, 66 мкмоль) метанаміну (2,0 М розчин у ТГФ) у ДМФ і розчин (0,39 М, 0,20 мл, 78 мкмоль) HOBt і WSCD у суміші 1:1 у ДМФ. Одержану суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційної суміші додавали дихлорметан (2 мл) і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (1 мл), органічний шар фільтрували через тefлоновий фільтр (заресстрований товарний знак) для відокремлення водного шару і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,4 мг, 55 %).

РХ/МС 379 (М+Н).

Приклад 301

Одержання 3-(бензилокси)-N-бутил-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

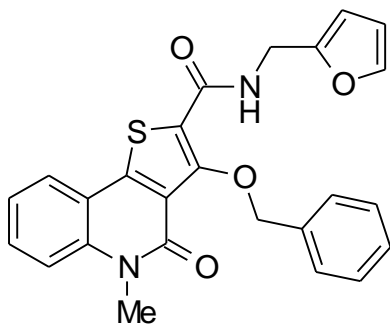


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і бутан-1-аміну.

РХ/МС 421 (М+Н).

Приклад 302

Одержання 3-(бензилокси)-N-(фуран-2-ілметил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

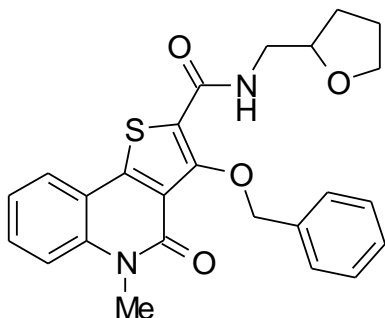


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і 1-фуран-2-ілметанаміну.

РХ/МС 445 (М+Н).

Приклад 303

Одержання 3-(бензилокси)-5-метил-4-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



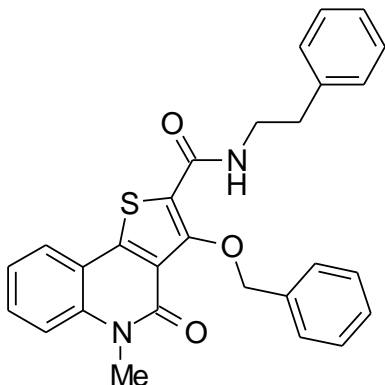
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну.

RX/MS 449 (M+N).

Приклад 304

10 Одержання 3-(бензилокси)-5-метил-4-оксо-N-(2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



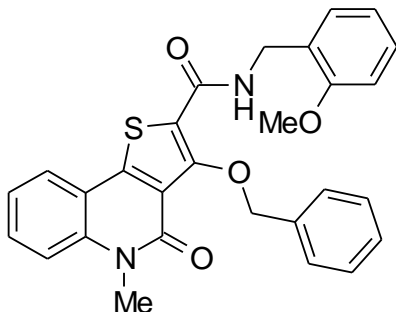
15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і 2-фенілетанаміну.

RX/MS 469 (M+N).

Приклад 305

20 Одержання 3-(бензилокси)-N-(2-метоксибензил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



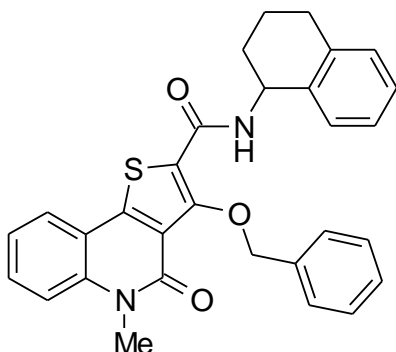
25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і 1-(2-метоксифеніл)метанаміну.

RX/MS 485 (M+N).

Приклад 306

Одержання 3-(бензилокси)-5-метил-4-оксо-N-(1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



5

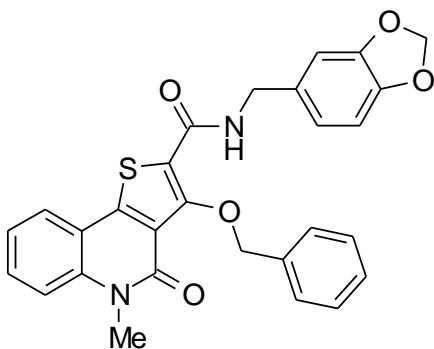
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-аміну.

РХ/МС 495 (M+N).

Приклад 307

10

Одержання N-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-3-(бензилокси)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



15

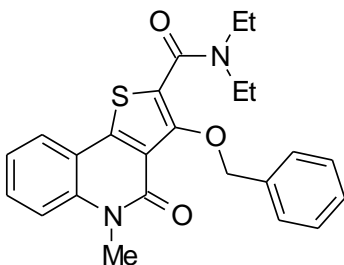
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанаміну.

РХ/МС 499 (M+N).

Приклад 308

20

Одержання 3-(бензилокси)-N,N-діетил-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



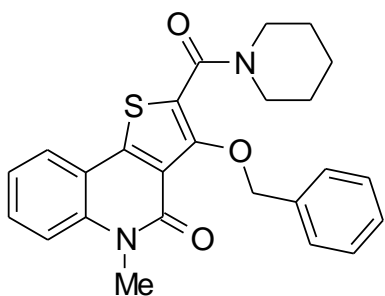
25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і N-етилетанаміну.

РХ/МС 421 (M+N).

Приклад 309

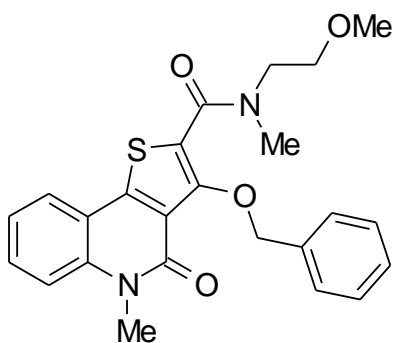
Одержання 3-(бензилокси)-5-метил-2-(піперидин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону



5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і піперидину.
РХ/МС 433 (М+Н).

Приклад 310

Одержання 3-(бензилокси)-N-(2-метоксиетил)-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



10

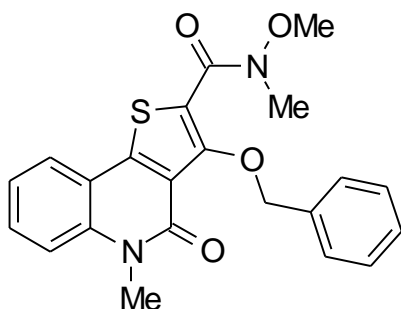
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і 2-метокси-N-метилетанаміну.

РХ/МС 437 (М+Н).

15

Приклад 311

Одержання 3-(бензилокси)-N-метокси-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



20

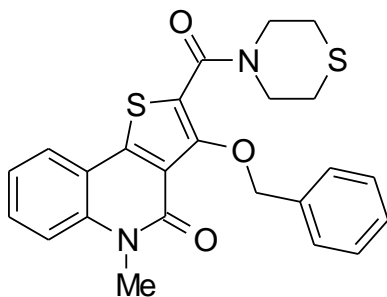
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 335, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і N-метоксиметанаміну гідрохлориду.

РХ/МС 409 (М+Н).

Приклад 312

25

Одержання 3-(бензилокси)-5-метил-2-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону

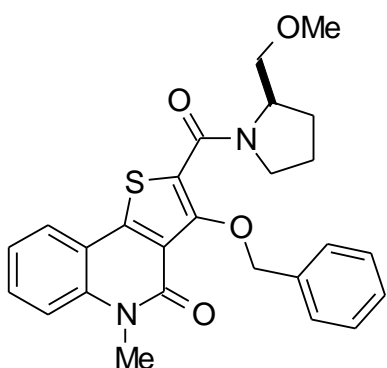


5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і тіоморфоліну.

РХ/МС 451 (М+Н).

Приклад 313

Одержання 3-(бензилокси)-2-[[2R)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]карбоніл]-5-метилтієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону



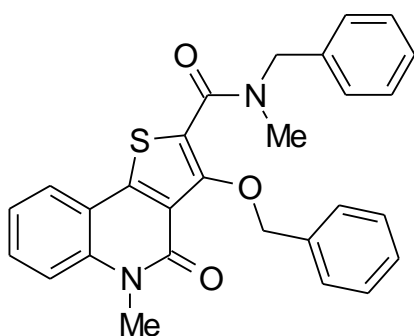
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і (2R)-2-(метоксиметил)піролідіну.

РХ/МС 463 (М+Н).

15 Приклад 314

Одержання N-бензил-3-(бензилокси)-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



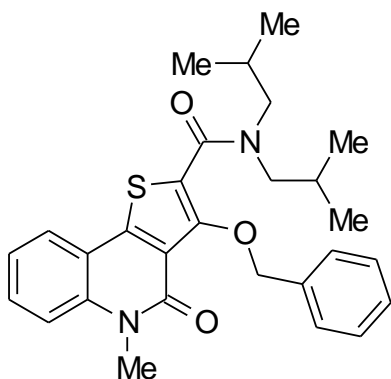
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і N-метил-1-фенілметанаміну.

РХ/МС 469 (М+Н).

Приклад 315

25 Одержання 3-(бензилокси)-5-метил-N, N-біс(2-метилпропіл)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

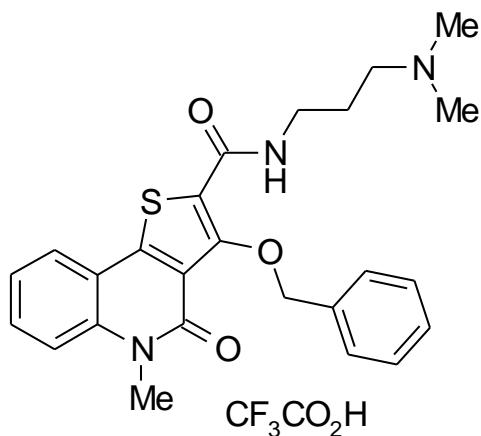


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 335, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і 2-метил-N-(2-метилпропіл)пропан-1-аміну гідрохлориду.

РХ/МС 477 (M+H).

Приклад 316

Одержання 3-(бензилокси)-N-[3-(диметиламіно)пропіл]-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

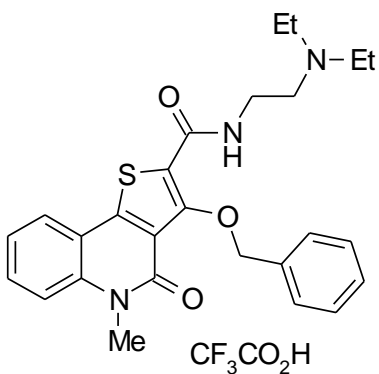


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і N, N-диметилпропан-1,3-діаміну.

РХ/МС 450 (M+H).

Приклад 317

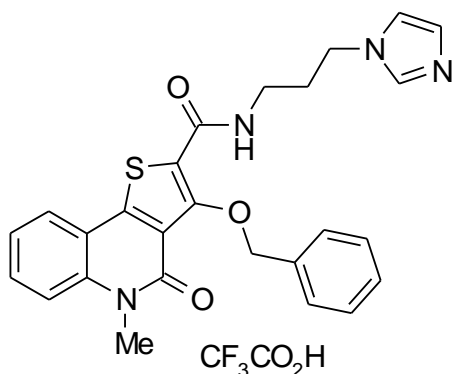
Одержання 3-(бензилокси)-N-[2-(діетиламіно)етил]-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і N, N-діетилетан-1,2-діаміну.

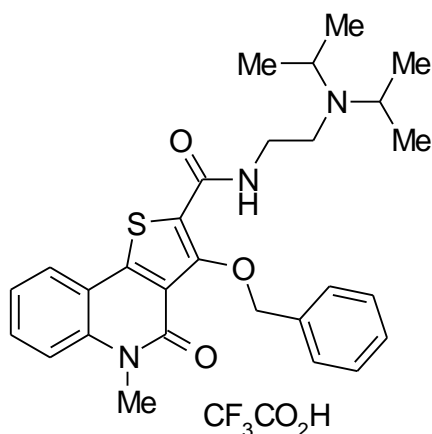
РХ/МС 464 (М+Н).
 Приклад 318
 Одержання 3-(бензилокси)-N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-5-метил-4-оксо-4,5-
 дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

5



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку
 одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.
 РХ/МС 473 (М+Н).
 Приклад 319
 Одержання 3-(бензилокси)-N-{2-[біс(1-метилетил)аміно]етил}-5-метил-4-оксо-4,5-
 дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

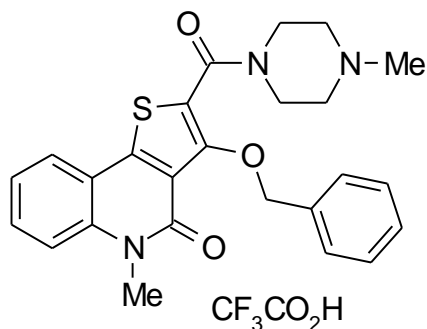
10



15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку
 одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і N, N-біс(1-метилетил)етан-1,2-діаміну.
 РХ/МС 492 (М+Н).
 Приклад 320
 Одержання 3-(бензилокси)-5-метил-2-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-
 4(5H)-ону трифторацетату

20

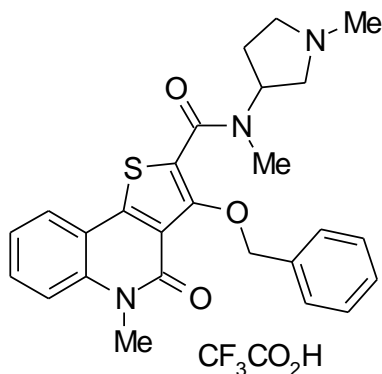


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і 1-метилпіперазину.

PX/MS 448 (M+H).

5 Приклад 321

Одержання 3-(бензилокси)-N, 5-диметил-N-(1-метилпіролідин-3-іл)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



10

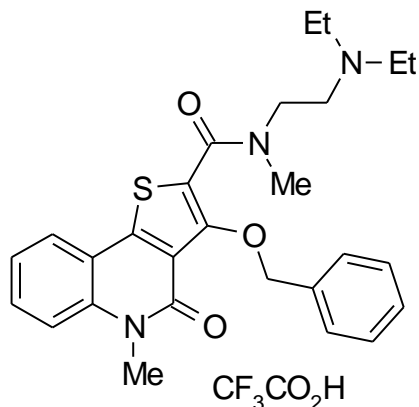
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і N, 1-диметилпіролідин-3-аміну.

PX/MS 462 (M+H).

Приклад 322

15

Одержання 3-(бензилокси)-N-[2-(діетиламіно)етил]-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



20

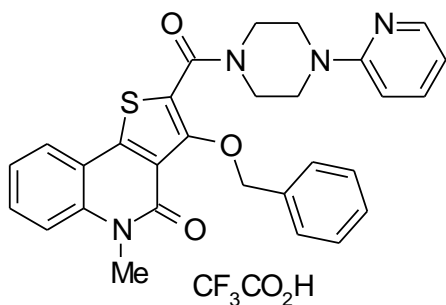
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну.

PX/MS 478 (M+H).

Приклад 323

25

Одержання 3-(бензилокси)-5-метил-2-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату

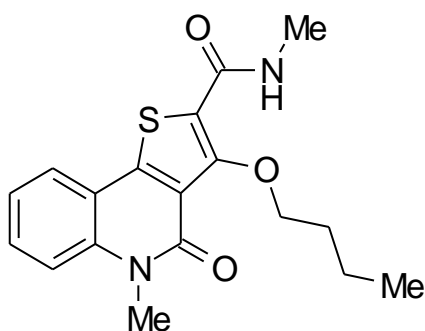


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 91 і 1-піридин-2-ілпіперазину.

5 РХ/МС 511 (M+H).

Приклад 324

Одержання 3-бутокси-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



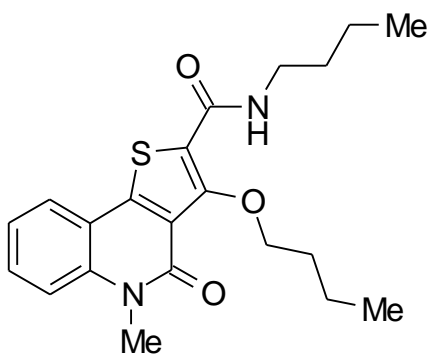
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 300, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і метанаміну (2,0 М розчину у ТГФ).

РХ/МС 345 (M+H).

Приклад 325

15 Одержання 3-бутокси-N-бутил-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



20

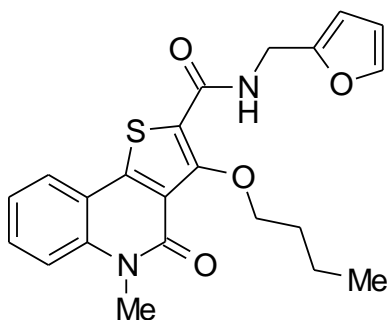
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і бутан-1-аміну.

РХ/МС 387 (M+H).

Приклад 326

Одержання 3-бутокси-N-(фуран-2-ілметил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

25



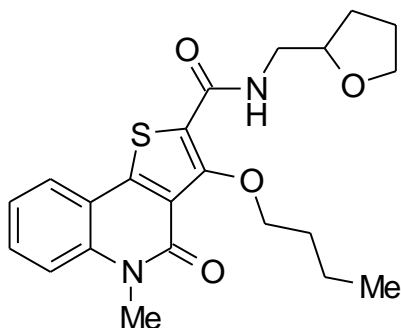
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і 1-фуран-2-ілметанаміну.

РХ/МС 411 (М+Н).

Приклад 327

Одержання 3-бутокси-5-метил-4-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



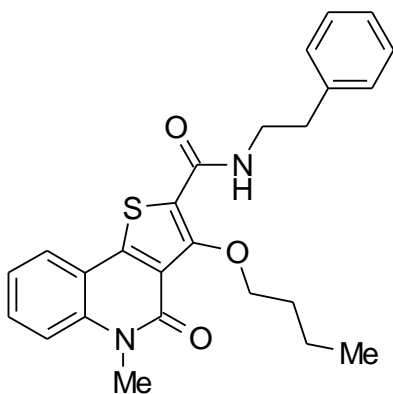
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну.

РХ/МС 415 (М+Н).

Приклад 328

Одержання 3-бутокси-5-метил-4-оксо-N-(2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



20

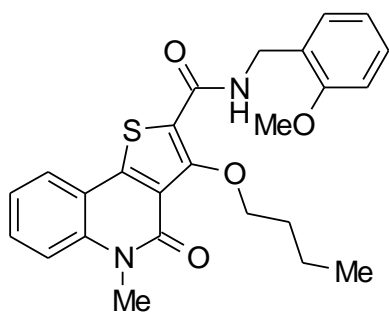
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і 2-фенілетанаміну.

РХ/МС 435 (М+Н).

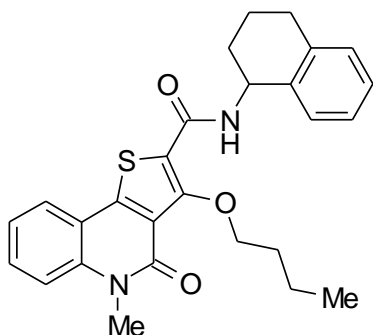
Приклад 329

25

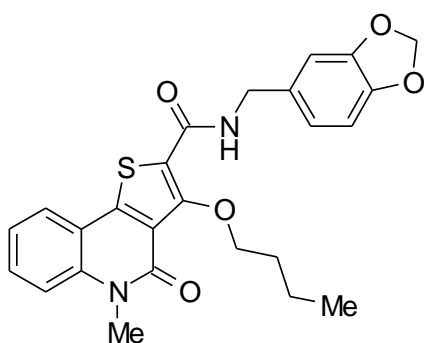
Одержання 3-бутокси-N-(2-метоксибензил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



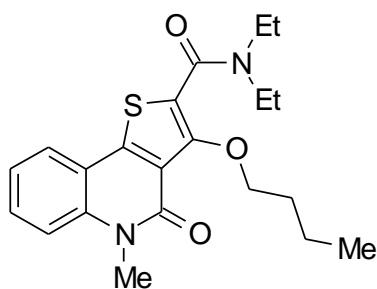
- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і 1-(2-метоксифеніл)метанаміну.
 РХ/МС 451 (М+Н).
 Приклад 330
 Одержання 3-бутокси-5-метил-4-оксо-N-(1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-аміну.
 РХ/МС 461 (М+Н).
 15 Приклад 331
 Одержання N-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-3-бутокси-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанаміну.
 РХ/МС 465 (М+Н).
 25 Приклад 332
 Одержання 3-бутокси-N, N-діетил-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

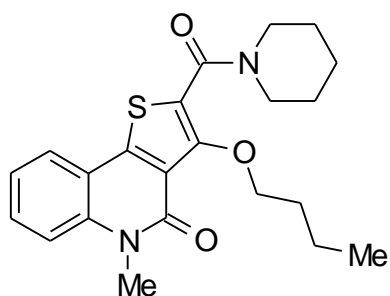


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і N-етилетанаміну.

5 РХ/МС 387 (М+Н).

Приклад 333

Одержання 3-бутокси-5-метил-2-(піперидин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону



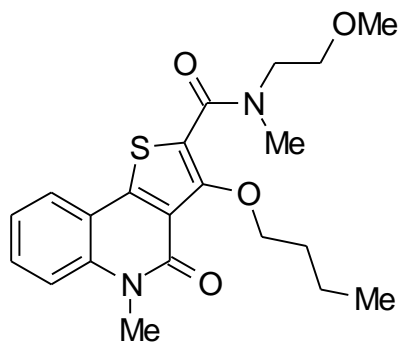
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і піперидину.

РХ/МС 399 (М+Н).

Приклад 334

15 Одержання 3-бутокси-N-(2-метоксиетил)-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



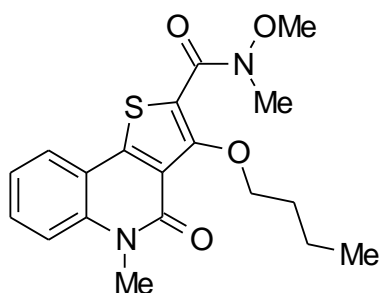
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і 2-метокси-N-метилетанаміну.

РХ/МС 403 (М+Н).

Приклад 335

25 Одержання 3-бутокси-N-метокси-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

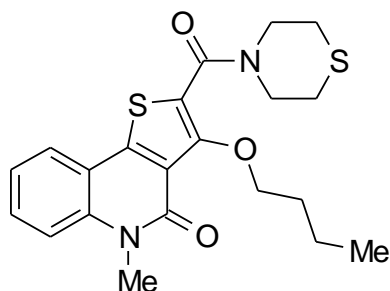


До розчину (0,15 М, 0,40 мл, 60 мкмоль) сполуки Допоміжного Прикладу 92 у ДМФ додавали суміш суспензії (0,66 М, 0,111 мл, 73 мкмоль) N-метоксиметанаміну гідрохлориду у ДМФ і триетиламіну (10,9 мкл, 78 мкмоль), і розчин (0,39 М, 0,20 мл, 78 мкмоль) HOBt і WSCD у суміші 1:1 у ДМФ. Одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційної суміші додавали дихлорметан (2 мл) і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (1 мл), органічний шар фільтрували через тефлоновий фільтр (зареєстрований товарний знак) для відокремлення водного шару і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (16,6 мг, 74 %).

РХ/МС 375 (М+Н).

Приклад 336

Одержання 3-бутокси-5-метил-2-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону

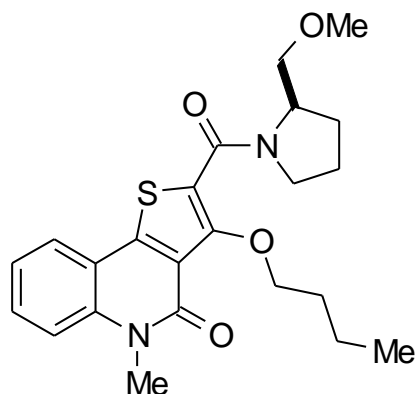


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і тіоморфоліну.

РХ/МС 417 (М+Н).

Приклад 337

Одержання 3-бутокси-2-([(2R)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]карбоніл)-5-метилтієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і (2R)-2-(метоксиметил)піролідіну.

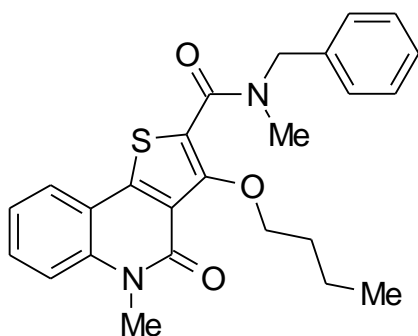
РХ/МС 429 (М+Н).

Приклад 338

Одержання
карбоксаміду

N-бензил-3-бутоксид-N,

5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-

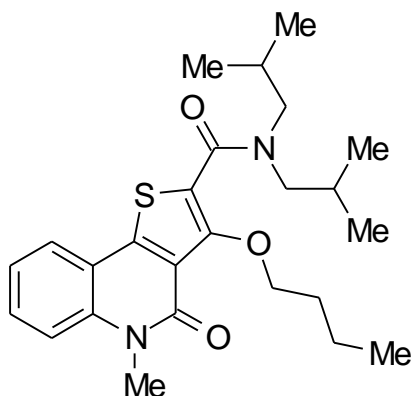


5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і N-метил-1-фенілметанаміну.

PX/MS 435 (M+H).

Приклад 339

10 Одержання 3-бутоксид-5-метил-N, N-біс(2-метилпропіл)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

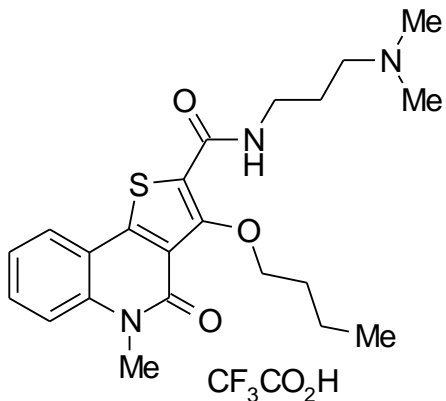


15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 335, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і 2-метил-N-(2-метилпропіл)пропан-1-аміну гідрохлориду.

PX/MS 443 (M+H).

Приклад 340

20 Одержання 3-бутоксид-N-[3-(диметиламіно)пропіл]-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



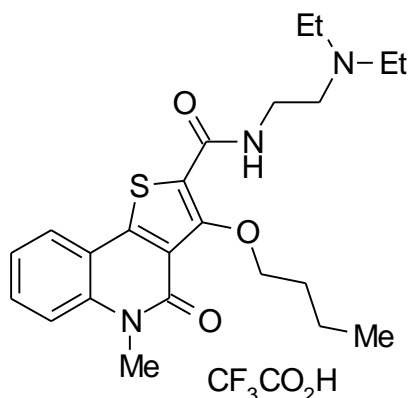
25 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і N, N-диметилпропан-1,3-діаміну.

PX/МС 416 (M+H).

Приклад 341

Одержання 3-бутокс-N-[2-(діетиламіно)етил]-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

5



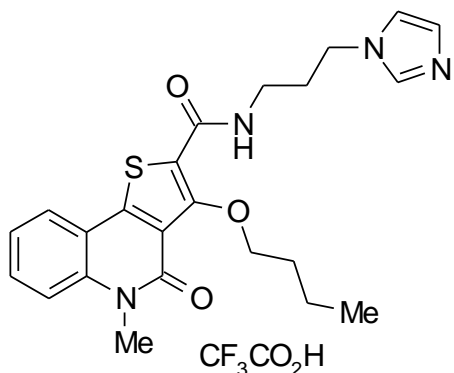
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і N, N-діетилетан-1,2-діаміну.

10

PX/МС 430 (M+H).

Приклад 342

Одержання 3-бутокс-N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



15

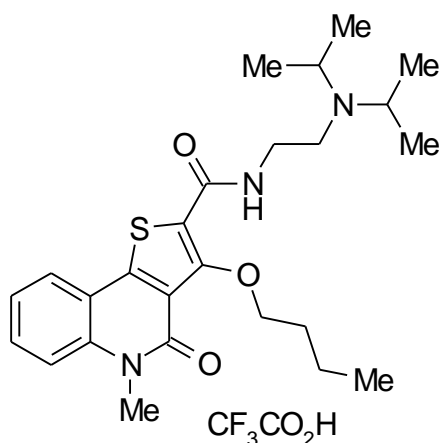
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.

PX/МС 439 (M+H).

20

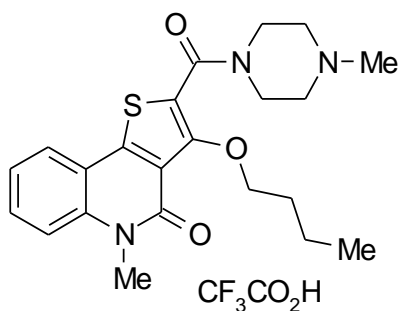
Приклад 343

Одержання N-[2-[біс(1-метилетил)аміно]етил]-3-бутокс-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5

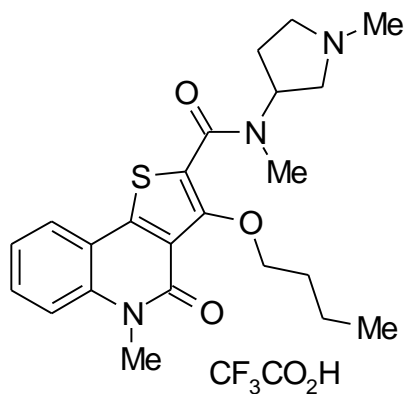
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і N, N-біс(1-метилетил)етан-1,2-діаміну.
 РХ/МС 458 (М+Н).
 Приклад 344
 Одержання 3-бутокс-5-метил-2-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону трифторацетату



10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і 1-метилпіперазину.
 РХ/МС 414 (М+Н).
 Приклад 345
 Одержання 3-бутокс-N, 5-диметил-N-(1-метилпіролідін-3-іл)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

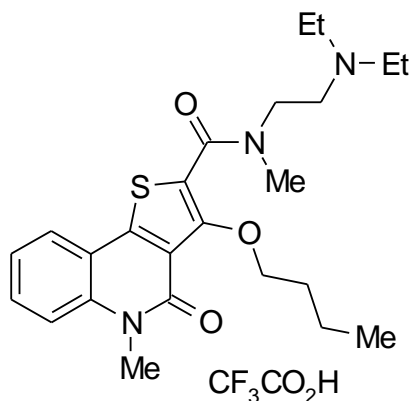
15



20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і N, 1-диметилпіролідін-3-аміну.
 РХ/МС 428 (М+Н).
 Приклад 346

Одержання 3-бутоксид-N-[2-(діетиламіно)етил]-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5

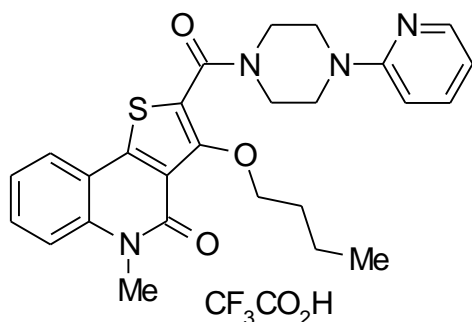
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну.

РХ/МС 444 (М+Н).

Приклад 347

10

Одержання 3-бутоксид-5-метил-2-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону трифторацетату



15

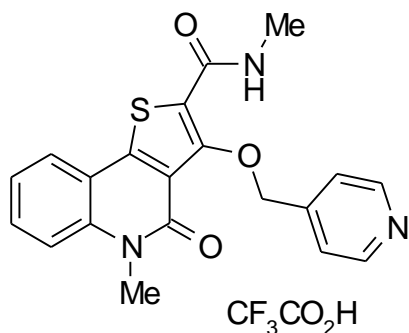
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 92 і 1-піридин-2-ілпіперазину.

РХ/МС 477 (М+Н).

Приклад 348

20

Одержання N, 5-диметил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



25

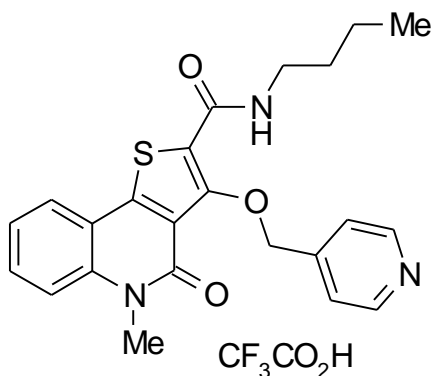
До розчину (0,10 М, 0,40 мл, 40 мкмоль) сполуки Допоміжного Прикладу 93 у ДМФ додавали розчин (0,66 М, 0,10 мл, 66 мкмоль) метанаміну (2,0 М розчин у ТГФ) у ДМФ і розчин (0,39 М, 0,20 мл, 78 мкмоль) НОВт і WSCD у суміші 1:1 у ДМФ. Одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційної суміші додавали дихлорметан (2 мл) і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (1 мл), органічний шар фільтрували через

тефлоновий фільтр (зареєстрований товарний знак) для відокремлення водного шару і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (13,2 мг, 67 %).

РХ/МС 380 (М+Н).

5 Приклад 349

Одержання N-бутил-5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



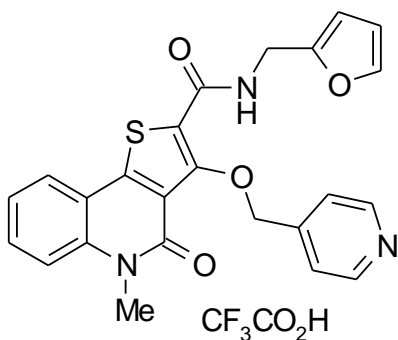
10

До розчину (0,10 М, 0,40 мл, 40 мкмоль) сполуки Допоміжного Прикладу 93 у ДМФ додавали розчин (0,66 М, 0,10 мл, 66 мкмоль) бутан-1-аміну у ДМФ і розчин (0,39 М, 0,20 мл, 78 мкмоль) НОВТ і WSCD у суміші 1:1 у ДМФ. Одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційної суміші додавали дихлорметан (2 мл) і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (1 мл), органічний шар фільтрували через тефлоновий фільтр (зареєстрований товарний знак) для відокремлення водного шару і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (13,5 мг, 63 %).

РХ/МС 422 (М+Н).

20 Приклад 350

Одержання N-(фуран-2-ілметил)-5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



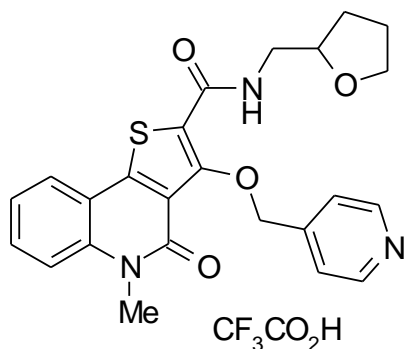
25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і 1-фуран-2-ілметанаміну.

РХ/МС 446 (М+Н).

Приклад 351

30 Одержання 5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



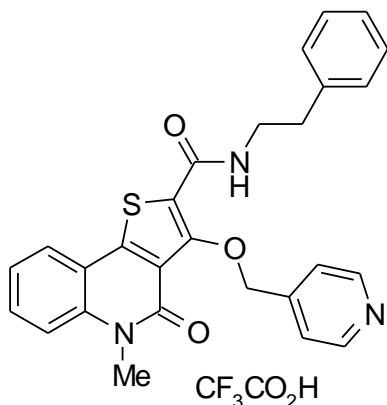
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну.

5 РХ/МС 450 (M+N).

Приклад 352

Одержання 5-метил-4-оксо-N-(2-фенілетил)-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

10

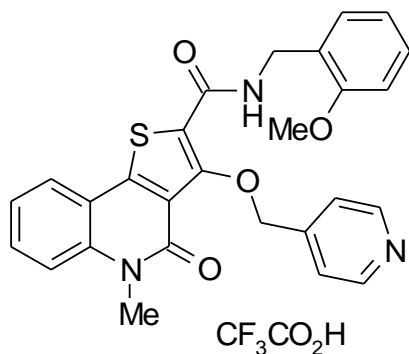


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і 2-фенілетанаміну.

15 РХ/МС 470 (M+N).

Приклад 353

Одержання N-(2-метоксибензил)-5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



20

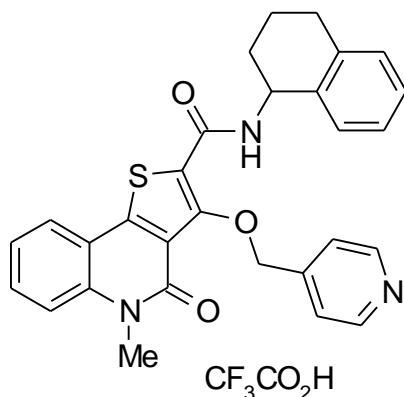
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і 1-(2-метоксифеніл)метанаміну.

РХ/МС 486 (M+N).

25

Приклад 354

Одержання 5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-N-(1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5

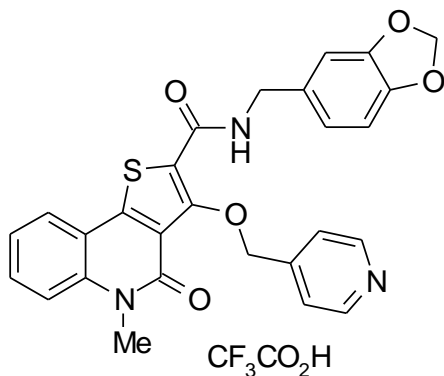
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-аміну.

РХ/МС 496 (М+Н).

Приклад 355

10

Одержання N-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



15

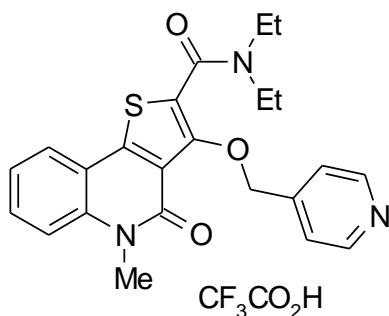
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанаміну.

РХ/МС 500 (М+Н).

Приклад 356

20

Одержання N,N-діетил-5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



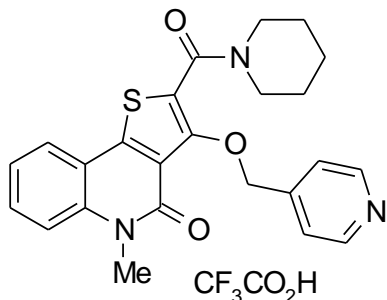
25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і N-етилетанаміну.

РХ/МС 422 (М+Н).

Приклад 357

Одержання 5-метил-2-(піперидин-1-ілкарбоніл)-3-(піридин-4-ілметокси)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



5

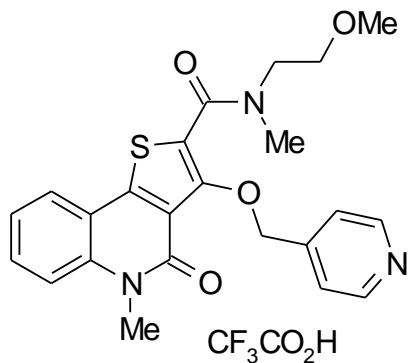
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і піперидину.

RX/МС 434 (M+H).

10

Приклад 358

Одержання N-(2-метоксиетил)-N, 5-диметил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



15

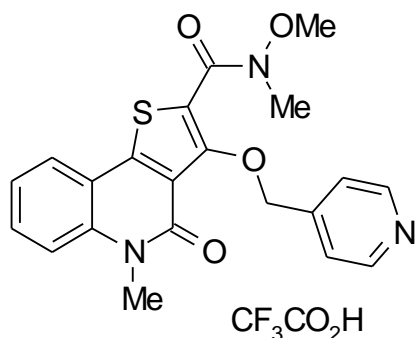
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і 2-метокси-N-метилетанаміну.

RX/МС 438 (M+H).

Приклад 359

20

Одержання N-метокси-N, 5-диметил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



25

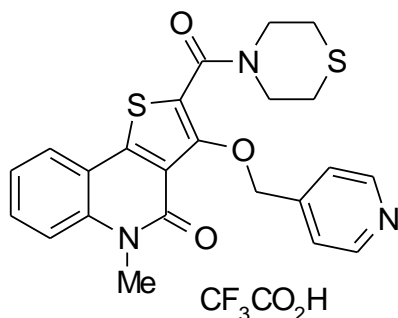
До розчину (0,10 М, 0,40 мл, 40 мкмоль) сполуки Допоміжного Прикладу 93 у ДМФ додавали суміш суспензії (0,66 М, 0,111 мл, 73 мкмоль) N-метоксиметанаміну гідрохлориду у ДМФ і триетиламіну (10,9 мкл, 78 мкмоль), і розчин (0,39 М, 0,20 мл, 78 мкмоль) HOBt і WSCD у 1:1 суміші у ДМФ. Одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційної суміші додавали дихлорметан (2 мл) і насичений водний розчин гідрокарбонату

натрію (1 мл), органічний шар фільтрували через тefлоновий фільтр (зареєстрований товарний знак) для відокремлення водного шару і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,3 мг, 59 %).

5 РХ/МС 410 (М+Н).

Приклад 360

Одержання 5-метил-3-(піридин-4-ілметокси)-2-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону трифторацетату



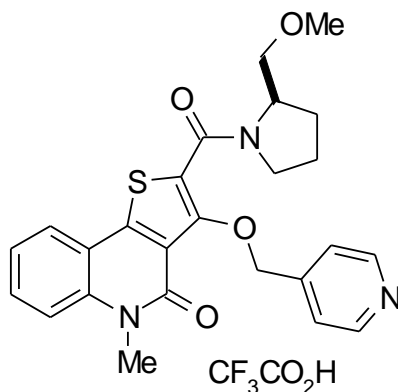
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і тіоморфоліну.

РХ/МС 452 (М+Н).

15 Приклад 361

Одержання 2-{[(2R)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]карбоніл}-5-метил-3-(піридин-4-ілметокси)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону трифторацетату



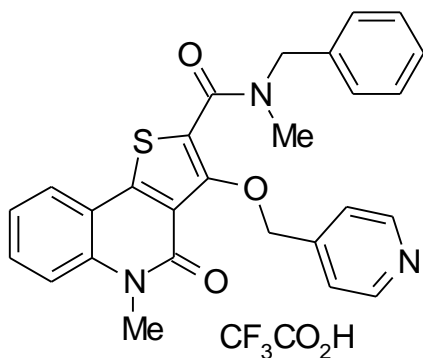
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і (2R)-2-(метоксиметил)піролідіну.

РХ/МС 464 (М+Н).

Приклад 362

25 Одержання N-бензил-N, 5-диметил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

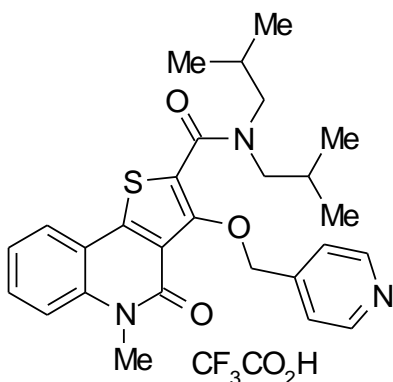


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і N-метил-1-фенілметанаміну.

5 РХ/МС 470 (М+Н).

Приклад 363

Одержання 5-метил-N, N-біс(2-метилпропіл)-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



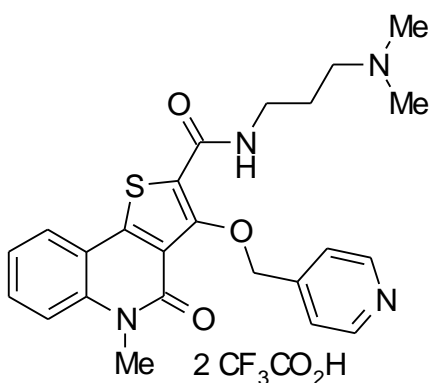
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 359, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і 2-метил-N-(2-метилпропіл)пропан-1-аміну гідрохлориду.

15 РХ/МС 478 (М+Н).

Приклад 364

Одержання N-[3-(диметиламіно)пропіл]-5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



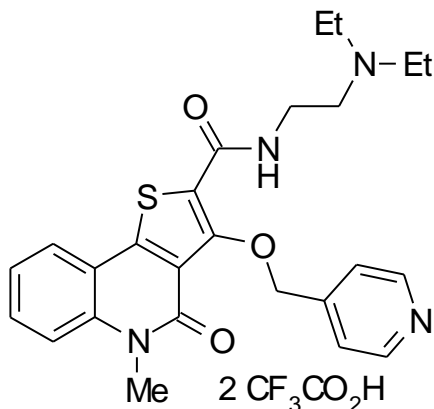
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і N, N-диметилпропан-1,3-діаміну.

25 РХ/МС 451 (М+Н).

Приклад 365

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



5

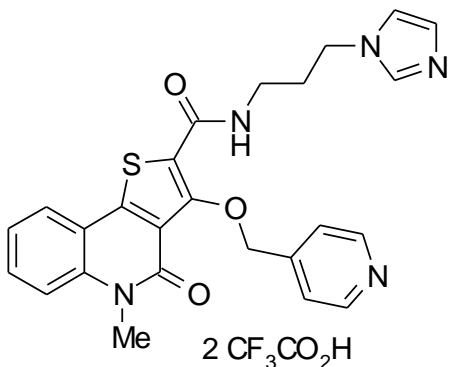
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і N, N-діетилетан-1,2-діаміну.

PX/MS 465 (M+H).

Приклад 366

10

Одержання N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



15

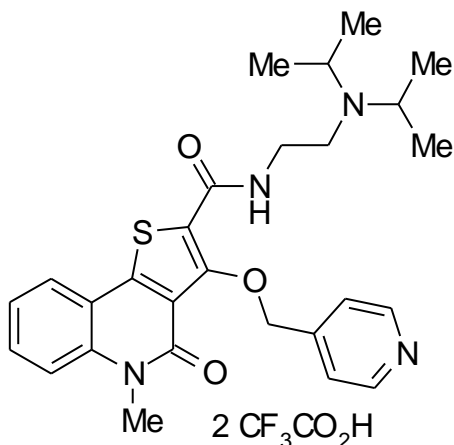
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.

PX/MS 474 (M+H).

Приклад 367

20

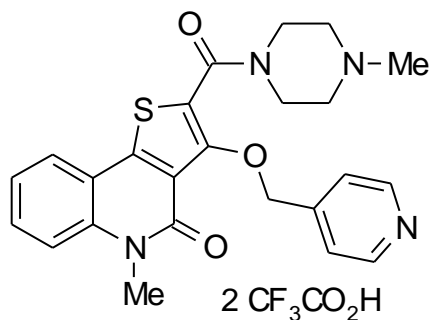
Одержання N-{2-[біс(1-метилетил)аміно]етил}-5-метил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і N, N-біс(1-метилетил)етан-1,2-діаміну.
РХ/МС 493 (M+H).

5 Приклад 368

Одержання 5-метил-2-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]-3-(піридин-4-ілметокси)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону дитрифторацетату

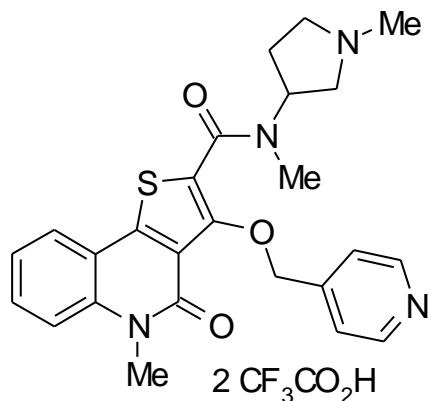


10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і 1-метилпіперазину.

Приклад 369

15 Одержання N, 5-диметил-N-(1-метилпіролідин-3-іл)-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату

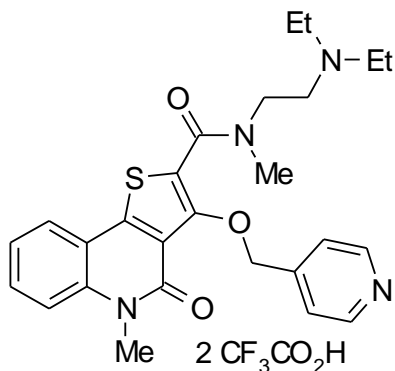


20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і N, 1-диметилпіролідин-3-аміну.

Приклад 370

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-N, 5-диметил-4-оксо-3-(піридин-4-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату

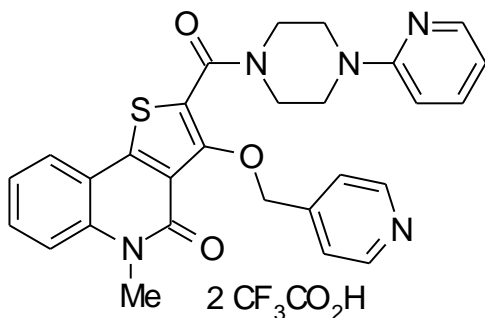


25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і N, N'-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну.

Приклад 371

Одержання 5-метил-3-(піридин-4-ілметокси)-2-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону 2 трифторацетату

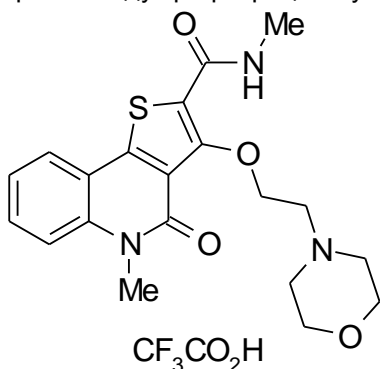


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 93 і 1-піридин-2-ілпіперазину.

РХ/МС 512 (M+H).

Приклад 372

Одержання N, 5-диметил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



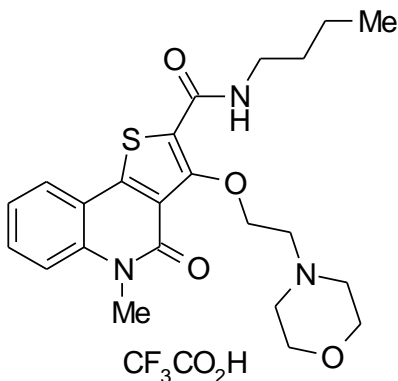
15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і метанаміну (2,0 М розчин у ТГФ).

РХ/МС 402 (M+H).

Приклад 373

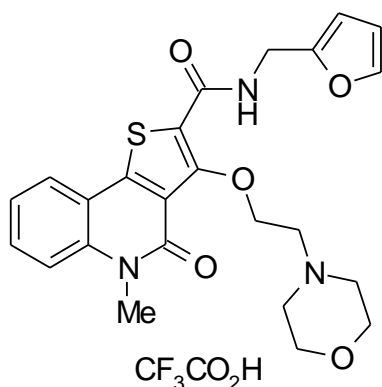
Одержання N-бутил-5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



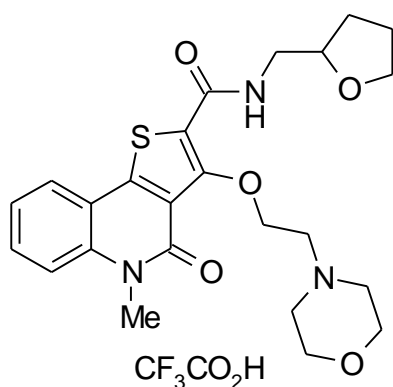
25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і бутан-1-аміну.

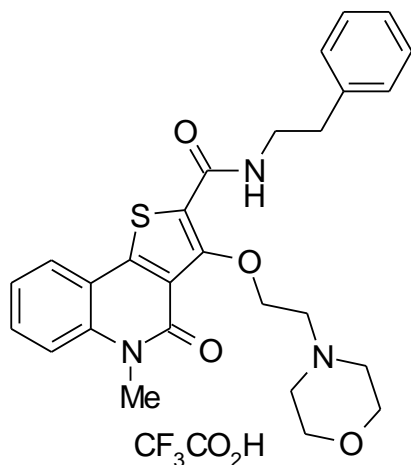
5
 PX/МС 444 (М+Н).
 Приклад 374
 Одержання N-(фуран-2-ілметил)-5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



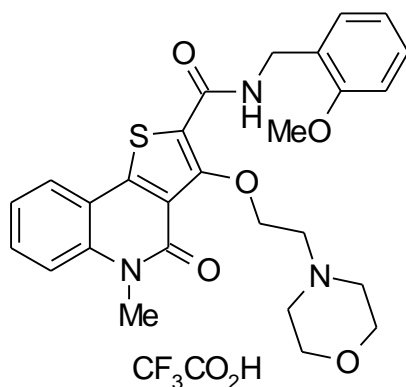
10
 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і 1-фуран-2-ілметанаміну.
 PX/МС 468 (М+Н).
 Приклад 375
 Одержання 5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



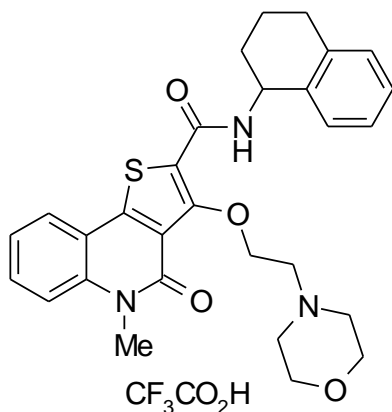
15
 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну.
 PX/МС 472 (М+Н).
 20 Приклад 376
 Одержання 5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-N-(2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і 2-фенілетанаміну.
 RX/МС 492 (M+H).
 Приклад 377
 Одержання N-(2-метоксибензил)-5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



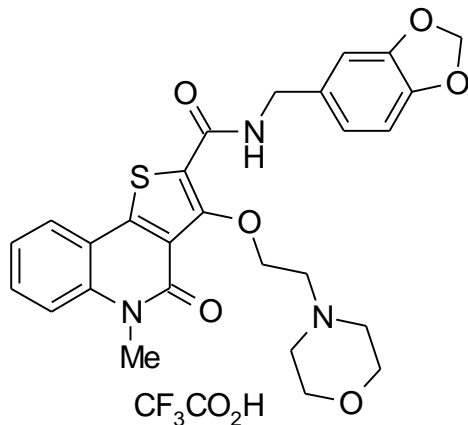
- 10
 15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і 1-(2-метоксифеніл)метанаміну.
 RX/МС 508 (M+H).
 Приклад 378
 Одержання 5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-N-(1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-аміну.
РХ/МС 518 (М+Н).

Приклад 379

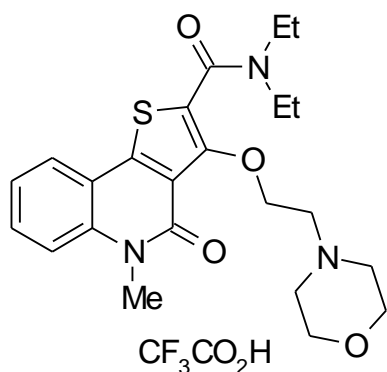
- 5 Одержання N-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанаміну.
РХ/МС 522 (М+Н).

Приклад 380

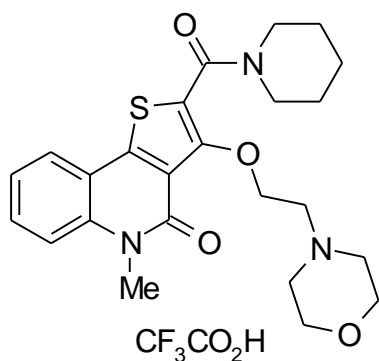
- 15 Одержання N, N-діетил-5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



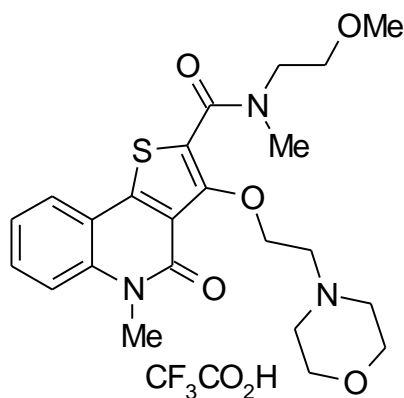
- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і N-етилетанаміну.
РХ/МС 444 (М+Н).

Приклад 381

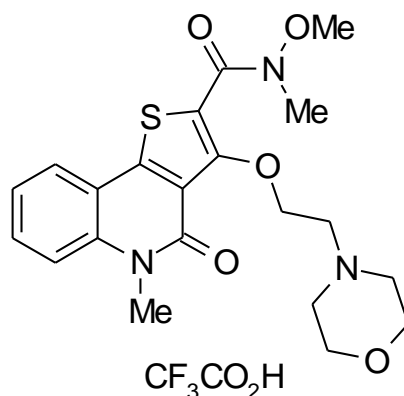
- 25 Одержання 5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-2-(піперидин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і піперидину.
 RX/МС 456 (M+H).
 Приклад 382
 Одержання N-(2-метоксиетил)-N, 5-диметил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

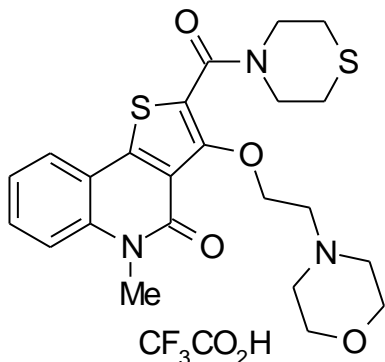


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і 2-метокси-N-метилетанаміну.
 RX/МС 460 (M+H).
 15 Приклад 383
 Одержання N-метокси-N, 5-диметил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 359, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і N-метоксиметанаміну гідрохлориду.
 RX/МС 432 (M+H).
 Приклад 384

Одержання 5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-2-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



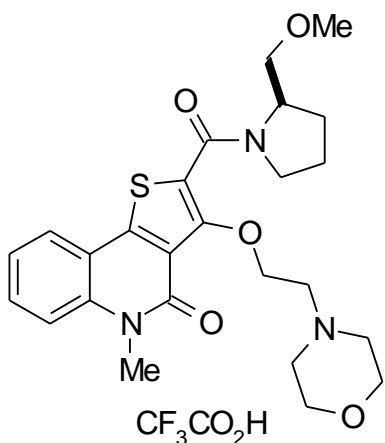
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і тіоморфоліну.

PX/MS 474 (M+H).

Приклад 385

10 Одержання 2-[[[(2R)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]карбоніл]-5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



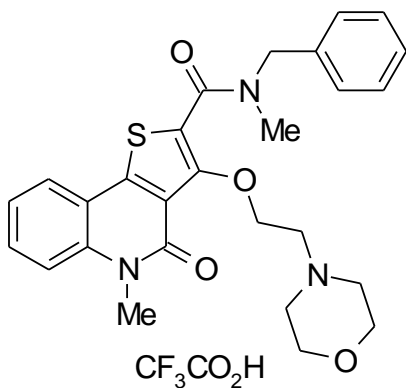
15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і (2R)-2-(метоксиметил)піролідіну.

PX/MS 486 (M+H).

Приклад 386

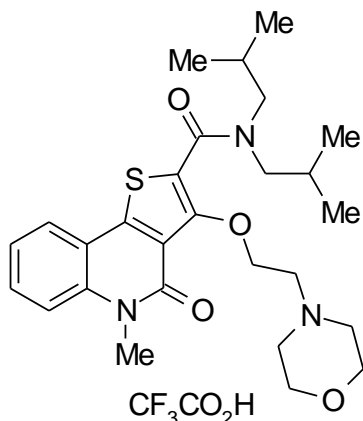
20 Одержання N-бензил-N, 5-диметил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і N-метил-1-фенілметанаміну.
РХ/МС 492 (М+Н).

Приклад 387

- 5 Одержання 5-метил-N, N-біс(2-метилпропіл)-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

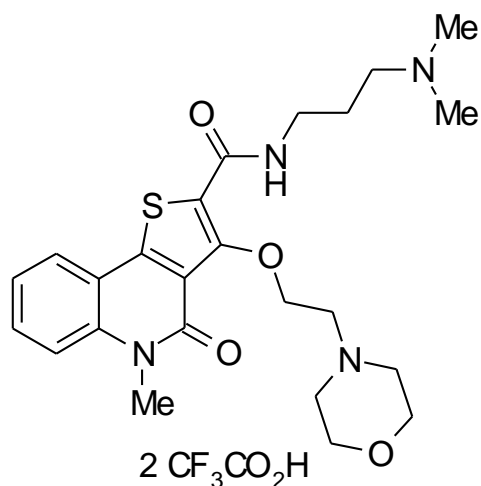


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 359, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і 2-метил-N-(2-метилпропіл)пропан-1-аміну гідрохлориду.

РХ/МС 500 (М+Н).

Приклад 388

- 15 Одержання N-[3-(диметиламіно)пропіл]-5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату

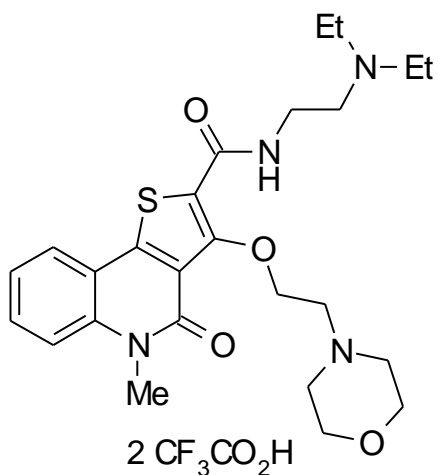


- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і N, N-диметилпропан-1,3-діаміну.

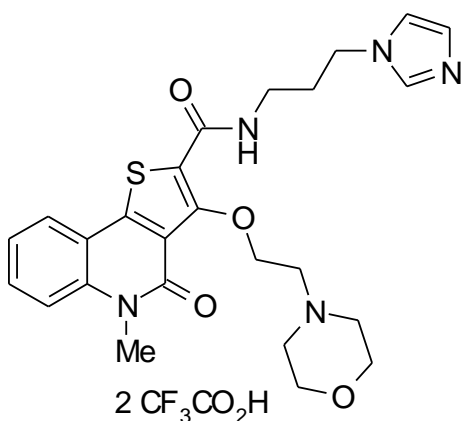
РХ/МС 473 (М+Н).

Приклад 389

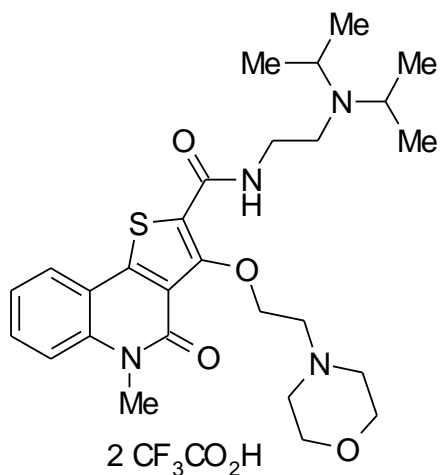
- 25 Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і N, N-діетилетан-1,2-діаміну.
 PX/МС 487 (M+H).
 Приклад 390
 Одержання N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



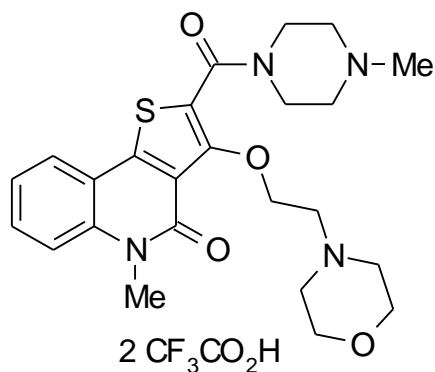
- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.
 PX/МС 496 (M+H).
 15 Приклад 391
 Одержання N-{2-[біс(1-метилетил)аміно]етил}-5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і N, N-біс(1-метилетил)етан-1,2-діаміну. РХ/МС 515 (М+Н).

Приклад 392

Одержання 5-метил-2-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]-3-(2-морфолін-4-ілетокси)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону дитрифторацетату

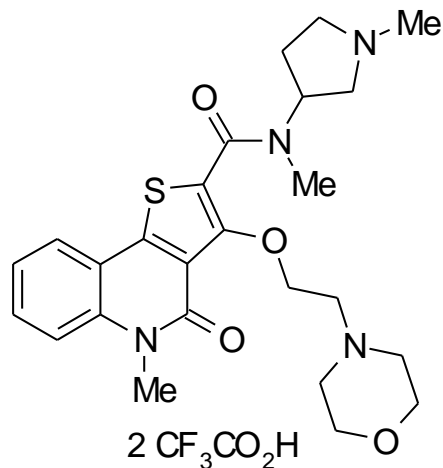


10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і 1-метилпіперазину.

Приклад 393

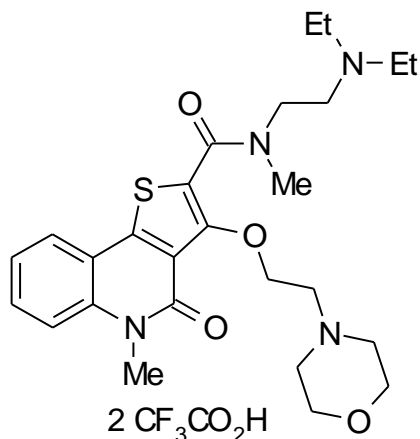
15 Одержання N, 5-диметил-N-(1-метилпіролідін-3-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і N, 1-диметилпіролідін-3-аміну.
РХ/МС 485 (M+H).

Приклад 394

- 5 Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-N, 5-диметил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду дитрифторацетату

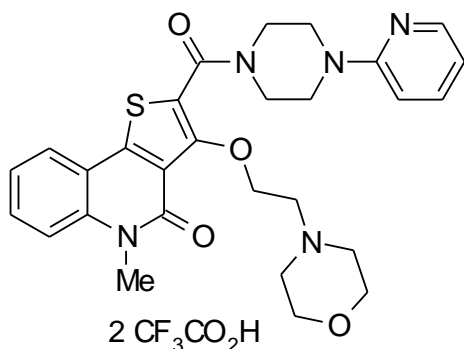


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і N, N'-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну.

РХ/МС 501 (M+H).

Приклад 395

- 15 Одержання 5-метил-3-(2-морфолін-4-ілетокси)-2-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону дитрифторацетату

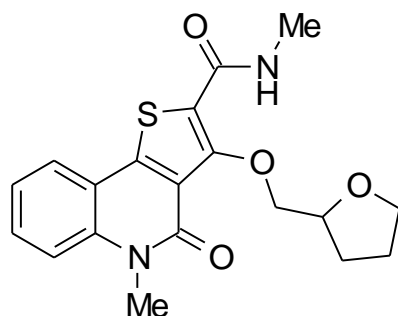


- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 349, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 94 і 1-піридин-2-ілпіперазину.

РХ/МС 534 (M+H).

Приклад 396

- 25 Одержання N, 5-диметил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

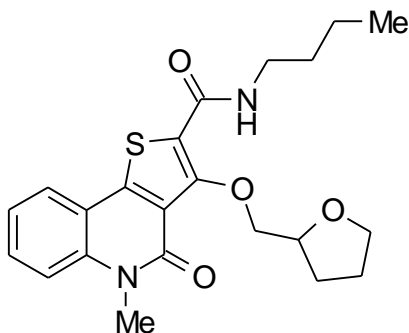


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 300, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і метанаміну (2,0 М розчин у ТГФ).

РХ/МС 373 (М+Н).

5 Приклад 397

Одержання N-бутил-5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



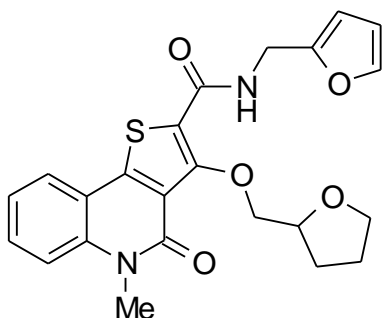
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і бутан-1-аміну.

РХ/МС 415 (М+Н).

Приклад 398

15 Одержання N-(фуран-2-ілметил)-5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



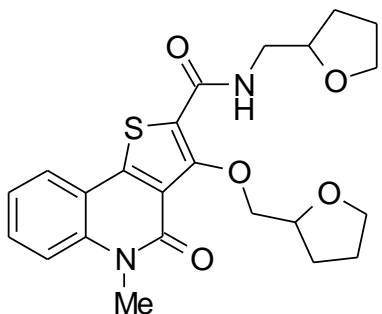
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і 1-фуран-2-ілметанаміну.

РХ/МС 439 (М+Н).

Приклад 399

25 Одержання 5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

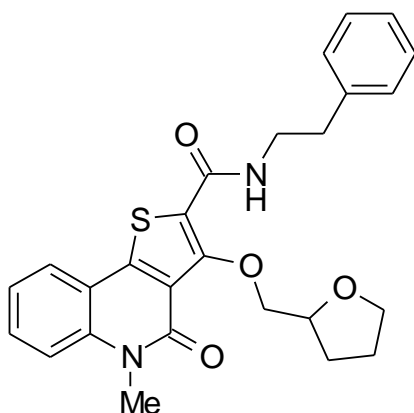


30

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну.

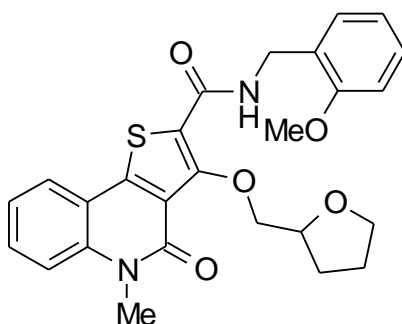
РХ/МС 443 (М+Н).
 Приклад 400
 Одержання 5-метил-4-оксо-N-(2-фенілетил)-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

5



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і 2-фенілетанаміну.
 РХ/МС 463 (М+Н).
 Приклад 401
 Одержання N-(2-метоксибензил)-5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

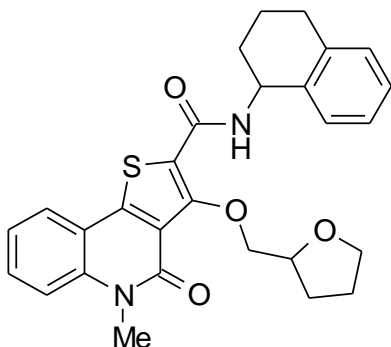
10



15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і 1-(2-метоксифеніл)метанаміну.
 РХ/МС 479 (М+Н).
 Приклад 402
 Одержання 5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-N-(1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

20

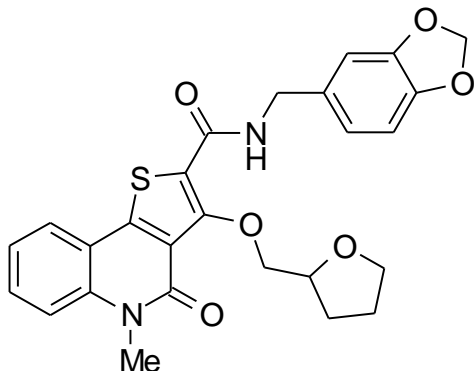


25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-аміну.
РХ/МС 489 (М+Н).

Приклад 403

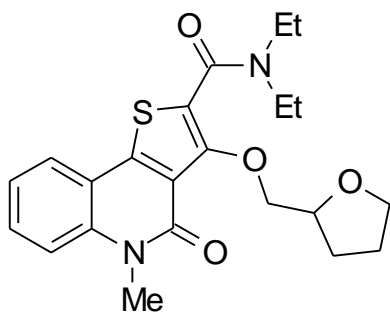
- 5 Одержання N-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанаміну.
РХ/МС 493 (М+Н).

Приклад 404

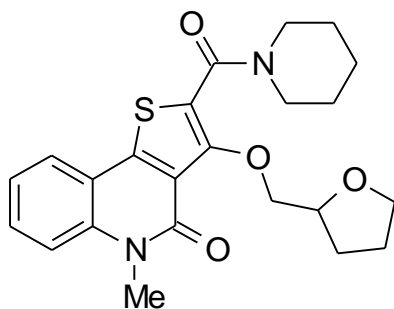
- 15 Одержання N,N-діетил-5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і N-етилетанаміну.
РХ/МС 415 (М+Н).

Приклад 405

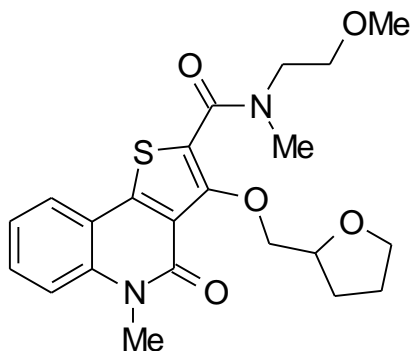
- 25 Одержання 5-метил-2-(піперидин-1-ілкарбоніл)-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону



- 30 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і піперидину.
РХ/МС 427 (М+Н).

Приклад 406

Одержання N-(2-метоксиетил)-N, 5-диметил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



5

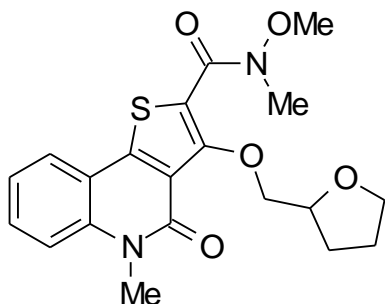
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і 2-метокси-N-метилетанаміну.

РХ/МС 461 (M+H).

10

Приклад 407

Одержання N-метокси-N, 5-диметил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



15

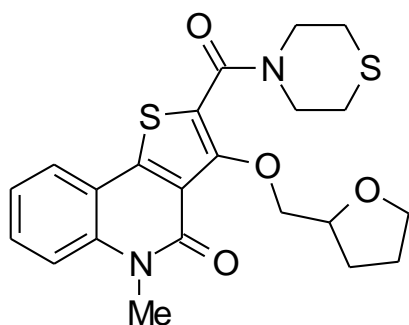
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 335, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і N-метоксиметанаміну гідрохлориду.

РХ/МС 403 (M+H).

Приклад 408

20

Одержання 5-метил-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-2-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону



25

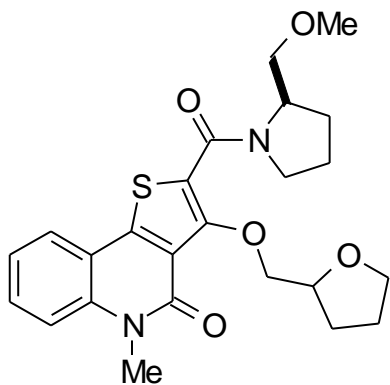
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і тіоморфоліну.

РХ/МС 445 (M+H).

Приклад 409

30

Одержання 2-[[2-(2R)-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]карбоніл]-5-метил-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону



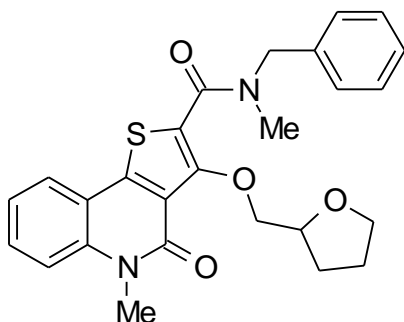
5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і (2R)-2-(метоксиметил)піролідину.

PX/MS 457 (M+H).

Приклад 410

Одержання N-бензил-N, 5-диметил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

10



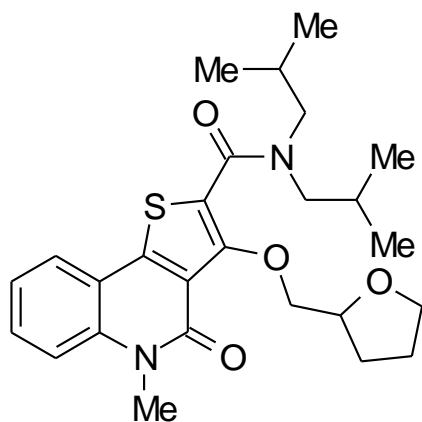
15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і N-метил-1-фенілметанаміну.

PX/MS 463 (M+H).

Приклад 411

Одержання 5-метил-N, N-біс(2-метилпропіл)-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

15



20

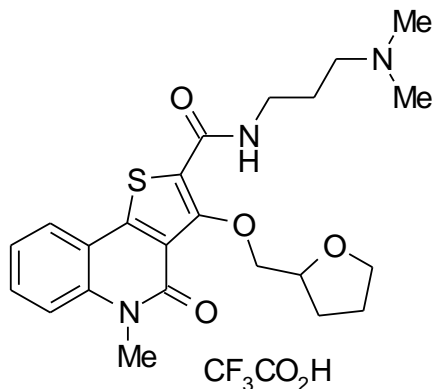
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 335, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і 2-метил-N-(2-метилпропіл)пропан-1-аміну гідрохлориду.

25

PX/MS 471 (M+H).

Приклад 412

Одержання N-[3-(диметиламіно)пропіл]-5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5

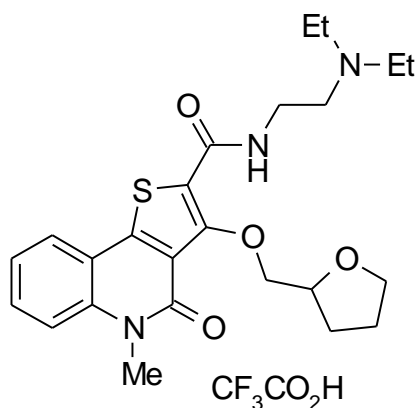
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і N, N-диметилпропан-1,3-діаміну.

RX/MS 444 (M+H).

10

Приклад 413

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



15

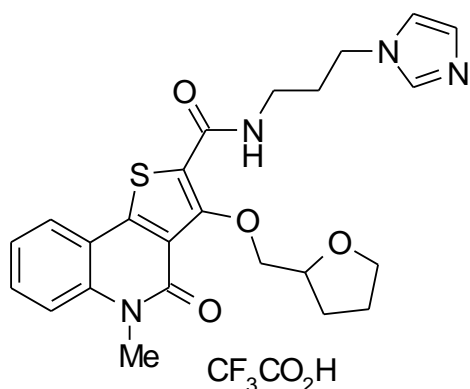
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і N, N-діетилетан-1,2-діаміну.

RX/MS 458 (M+H).

Приклад 414

20

Одержання N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

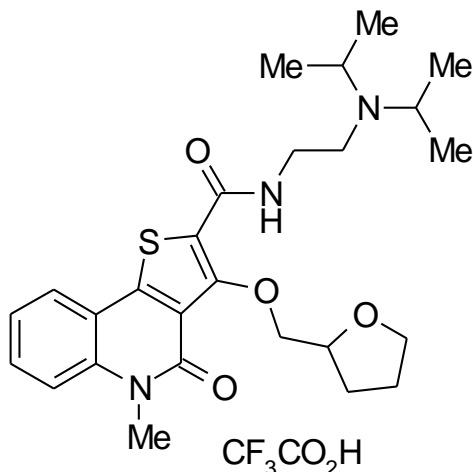


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.

PX/MS 467 (M+N).

5 Приклад 415

Одержання N-{2-[біс(1-метилетил)аміно]етил}-5-метил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



10

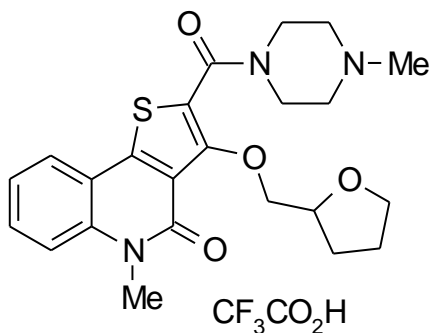
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і N, N-біс(1-метилетил)етан-1,2-діаміну.

PX/MS 486 (M+N).

Приклад 416

15

Одержання 5-метил-2-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



20

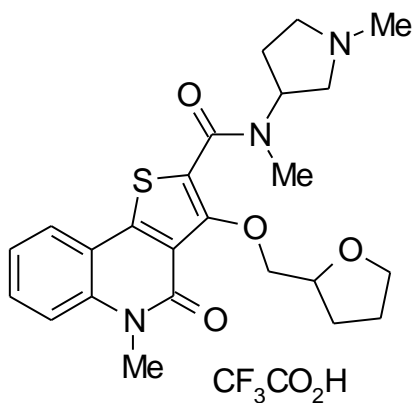
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і 1-метилпіперазину.

PX/MS 442 (M+N).

Приклад 417

25

Одержання N, 5-диметил-N-(1-метилпіролідин-3-іл)-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

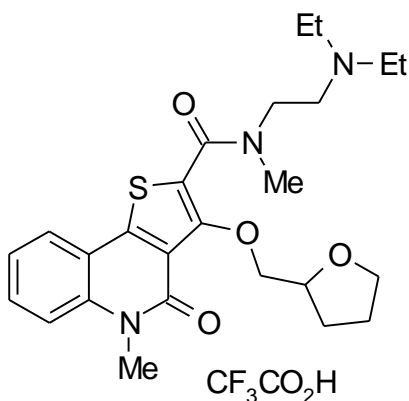


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і N, 1-диметилпіролідін-3-аміну.

5 RX/МС 456 (M+H).

Приклад 418

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-N, 5-диметил-4-оксо-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



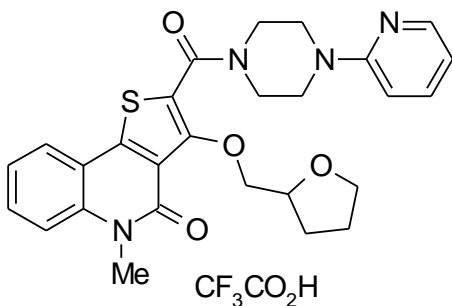
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну.

15 RX/МС 472 (M+H).

Приклад 419

Одержання 5-метил-2-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]-3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



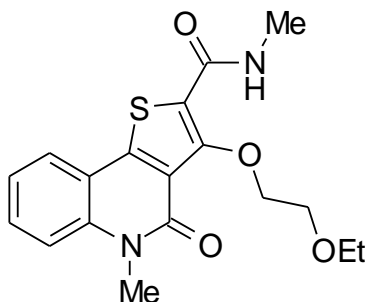
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 95 і 1-піридин-2-ілпіперазину.

25 RX/МС 505 (M+H).

Приклад 420

Одержання 3-(2-етоксietокси)-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



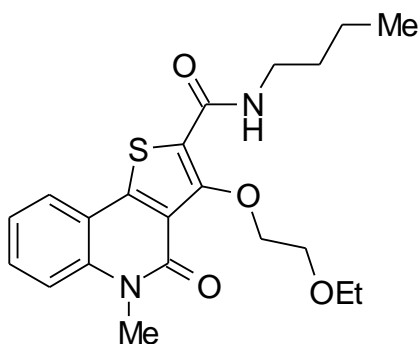
5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 300, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і метанаміну (2,0 М розчину у ТГФ).

RX/МС 361 (M+H).

Приклад 421

Одержання N-бутил-3-(2-етоксиетокси)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

10

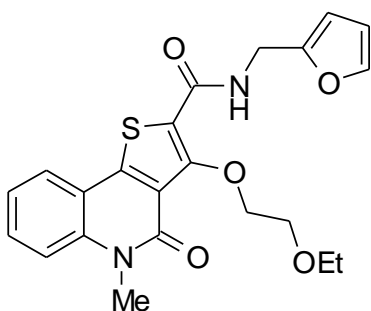


15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і бутан-1-аміну.

RX/МС 403 (M+H).

Приклад 422

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N-(фуран-2-ілметил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



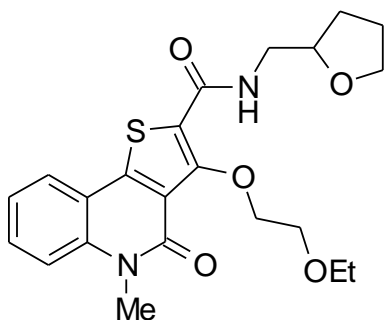
20

25 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і 1-фуран-2-ілметанаміну.

RX/МС 427 (M+H).

Приклад 423

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-метил-4-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

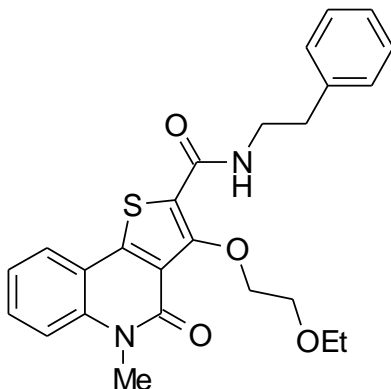


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну.

5 РХ/МС 431 (M+H).

Приклад 424

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-метил-4-оксо-N-(2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



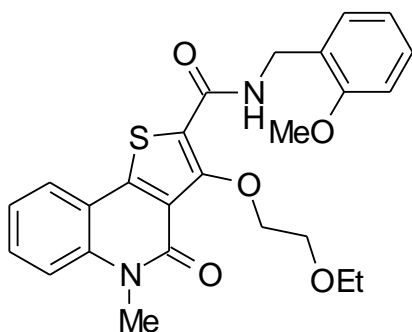
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і 2-фенілетанаміну.

РХ/МС 451 (M+H).

15 Приклад 425

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N-(2-метоксибензил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



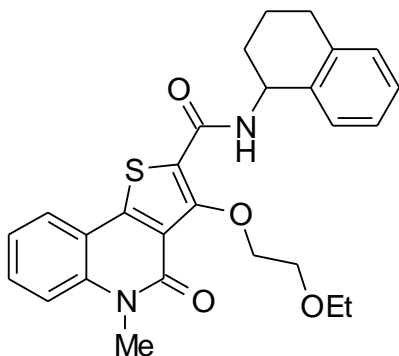
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і 1-(2-метоксифеніл)метанаміну.

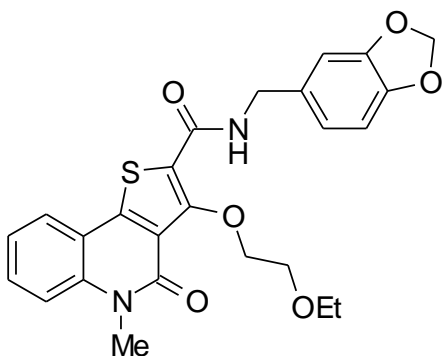
РХ/МС 467 (M+H).

Приклад 426

25 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-метил-4-оксо-N-(1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

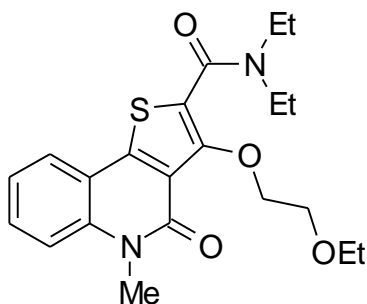


- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-аміну.
 РХ/МС 477 (М+Н).
 Приклад 427
 Одержання N-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-3-(2-етоксиетокси)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



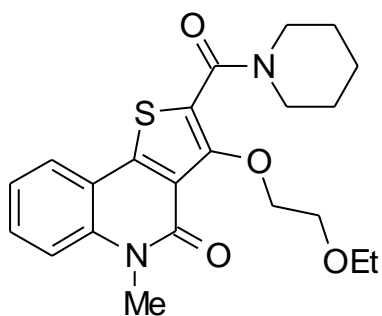
10

- За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанаміну.
 РХ/МС 481 (М+Н).
 15 Приклад 428
 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N, N-діетил-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



20

- За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і N-етилетанаміну.
 РХ/МС 403 (М+Н).
 Приклад 429
 25 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-метил-2-(піперидин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону

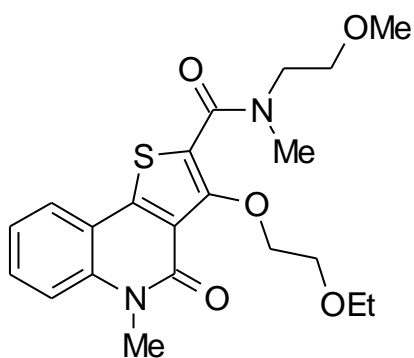


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і піперидину.

5 РХ/МС 415 (M+H).

Приклад 430

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N-(2-метоксиетил)-, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



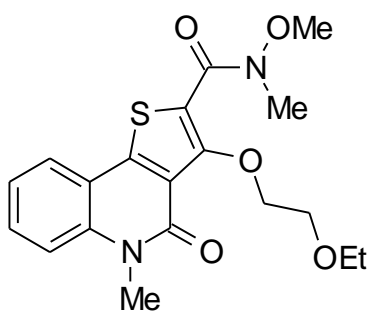
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і 2-метокси-N-метилетанаміну.

РХ/МС 419 (M+H).

15 Приклад 431

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N-метокси-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



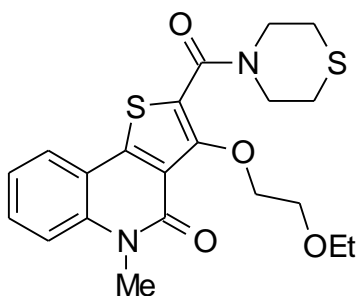
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 335, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і N-метоксиметанаміну гідрохлориду.

РХ/МС 391 (M+H).

Приклад 432

25 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-метил-2-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону

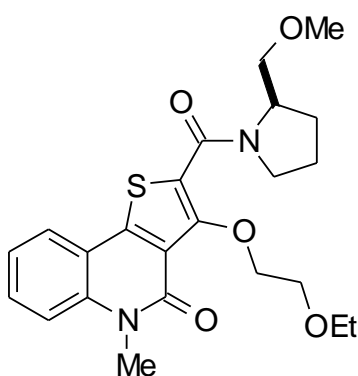


5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і тіоморфоліну.

RX/МС 433 (M+N).

Приклад 433

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-2-{{(2R)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]карбоніл}-5-метилтієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону



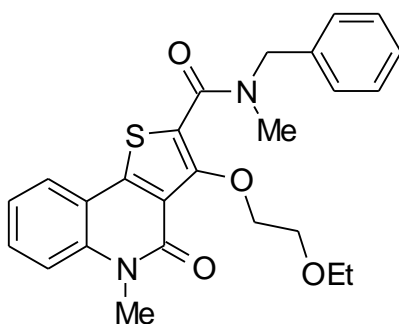
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і (2R)-2-(метоксиметил)піролідину.

RX/МС 445 (M+N).

15 Приклад 434

Одержання N-бензил-3-(2-етоксиетокси)-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



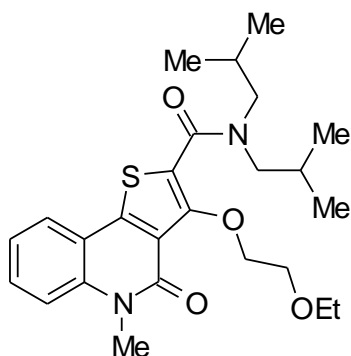
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і N-метил-1-фенілметанаміну.

RX/МС 451 (M+N).

Приклад 435

25 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-метил-N, N-біс(2-метилпропіл)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

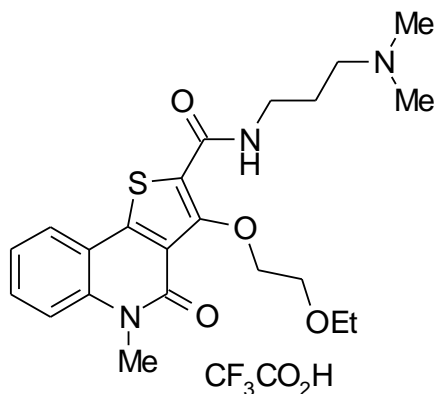


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 335, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і 2-метил-N-(2-метилпропіл)пропан-1-аміну

РХ/МС 459 (M+H).

Приклад 436

Одержання N-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-(2-етоксиетокси)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

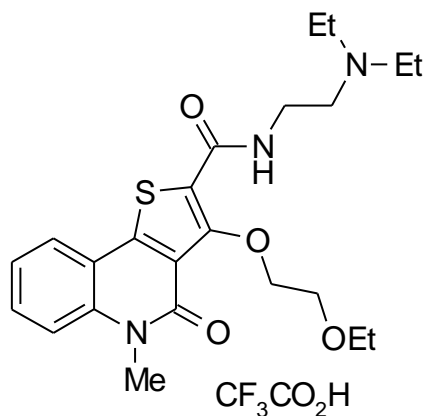


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і N, N-диметилпропан-1,3-діаміну.

РХ/МС 432 (M+H).

Приклад 437

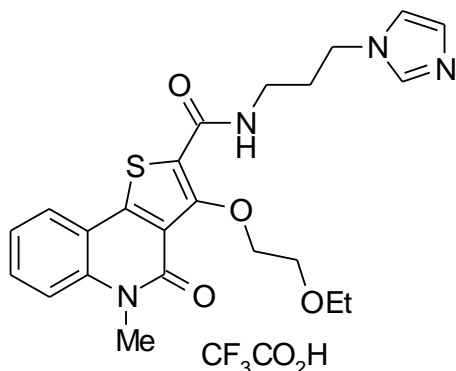
Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-(2-етоксиетокси)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і N, N-діетилетан-1,2-діаміну.

РХ/МС 446 (M+H).

Приклад 438
 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



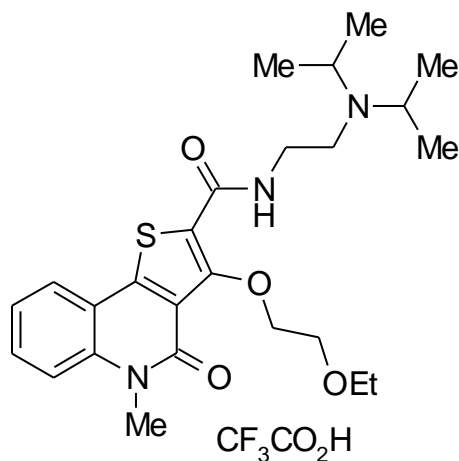
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.

PX/MS 455 (M+H).

10

Приклад 439
 Одержання N-{2-[біс(1-метилетил)аміно]етил}-3-(2-етоксиетокси)-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



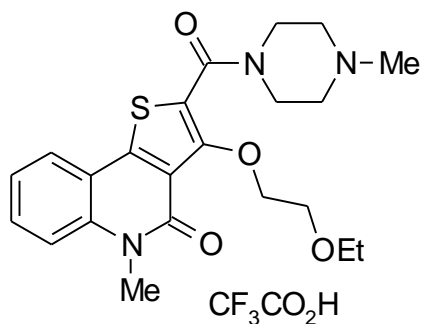
15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і N, N-біс(1-метилетил)етан-1,2-діаміну.

PX/MS 474 (M+H).

20

Приклад 440
 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-метил-2-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату

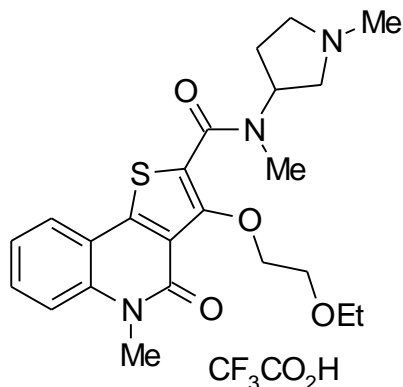


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і 1-метилпіперазину.

PX/MC 430 (M+H).

Приклад 441

- 5 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N, 5-диметил-N-(1-метилпіролідін-3-іл)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

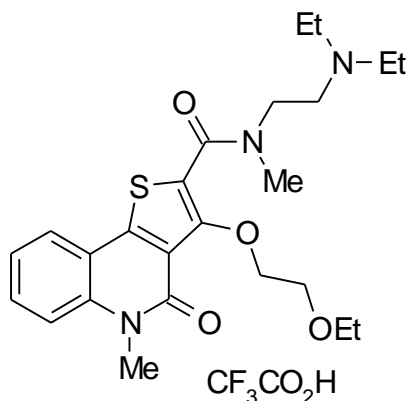


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і N, 1-диметилпіролідин-3-аміну.

PX/MC 444 (M+H).

Приклад 442

- 15 Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-(2-етоксиетокси)-N, 5-диметил-4-оксо-4,5-
 дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

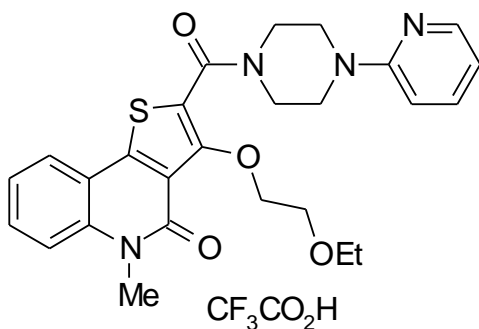


- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну.

PX/MC 460 (M+H).

Приклад 443

- Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-метил-2-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату

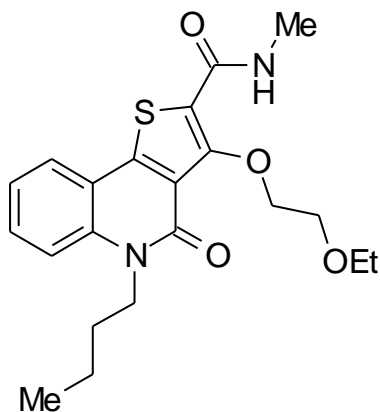


5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 96 і 1-піридин-2-ілпіперазину.

RX/МС 493 (M+H).

Приклад 444

Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-N-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



10

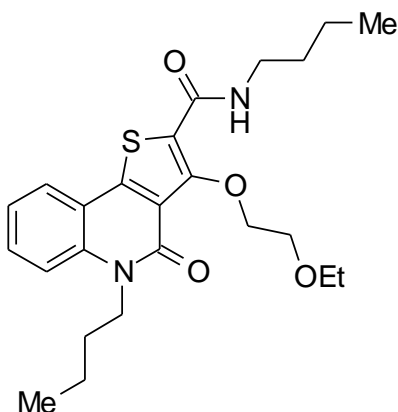
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 300, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і метанаміну (2,0 М розчин у ТГФ).

RX/МС 403 (M+H).

Приклад 445

15

Одержання N, 5-дибутил-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



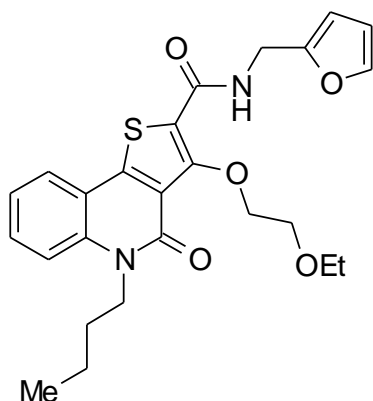
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і бутан-1-аміну.

RX/МС 445 (M+H).

Приклад 446

Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-N-(фуран-2-ілметил)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



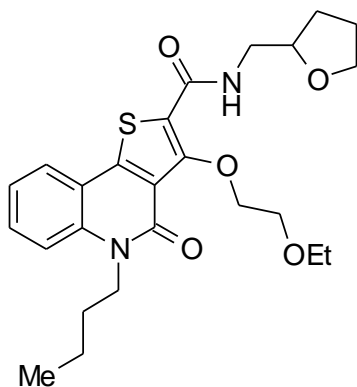
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і 1-фуран-2-ілметанаміну.

РХ/МС 469 (M+N).

Приклад 447

10 Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



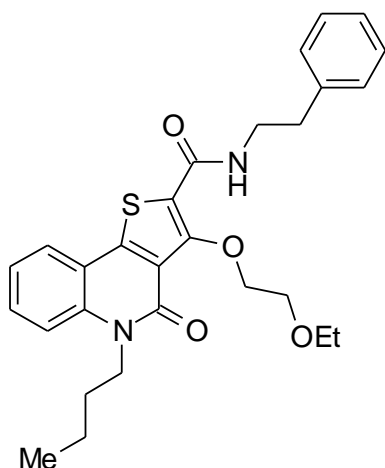
15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну.

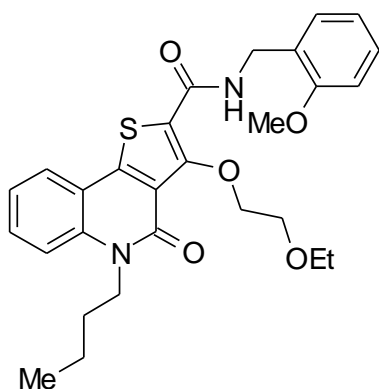
РХ/МС 473 (M+N).

Приклад 448

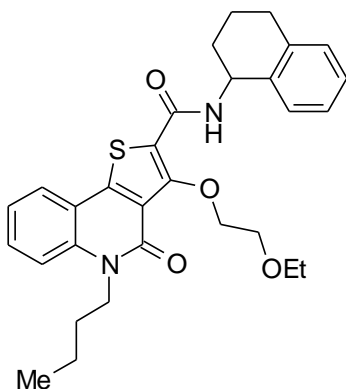
20 Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-N-(2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і 2-фенілетанаміну.
 RX/МС 493 (M+H).
 Приклад 449
 Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-N-(2-метоксибензил)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і 1-(2-метоксифеніл)метанаміну.
 RX/МС 509 (M+H).
 15 Приклад 450
 Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-N-(1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

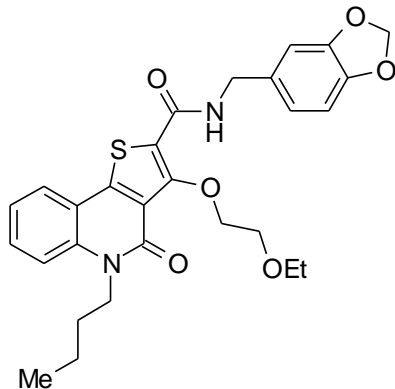


20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-аміну.
РХ/МС 519 (М+Н).

Приклад 451

- 5 Одержання N-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

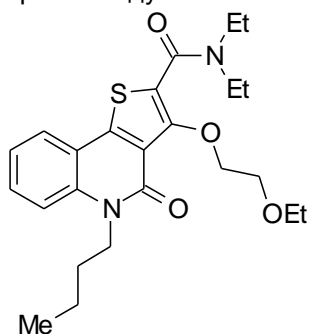


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанамін.

РХ/МС 523 (М+Н).

Приклад 452

- 15 Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-N,N-діетил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

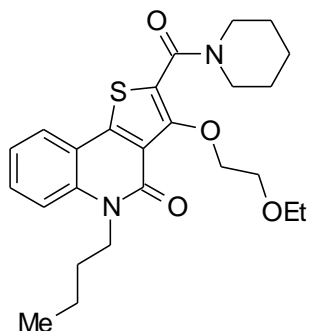


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і N-етилетанаміну.

- 20 РХ/МС 445 (М+Н).

Приклад 453

Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-2-(піперидин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону

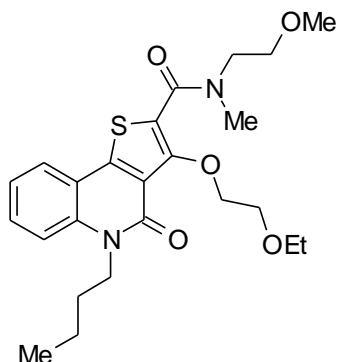


25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і піперидину.

РХ/МС 457 (М+Н).
 Приклад 454
 Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-N-(2-метоксиетил)-N-метил-4-оксо-4,5-
 дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

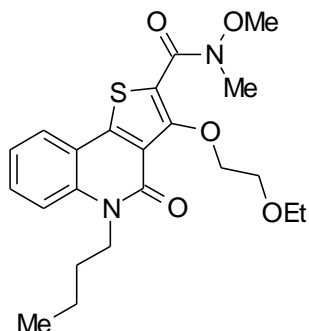
5



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і 2-метокси-N-метилетанаміну.

10

РХ/МС 461 (М+Н).
 Приклад 455
 Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-N-метокси-N-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

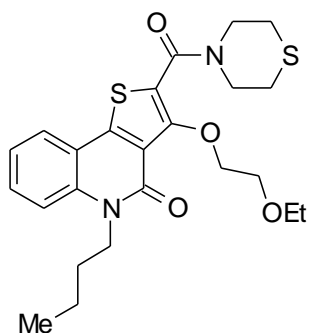


15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 335, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і N-метоксиметанаміну гідрохлориду.

20

РХ/МС 433 (М+Н).
 Приклад 456
 Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-2-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону

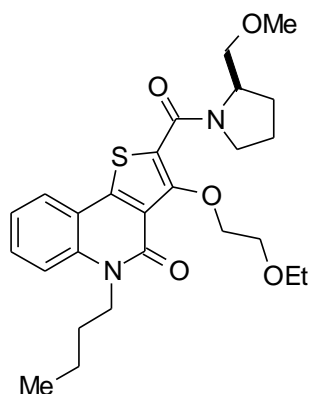


25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і тіоморфоліну.

РХ/МС 475 (М+Н).
 Приклад 457

Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-2-[(2R)-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]карбоніл}тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону



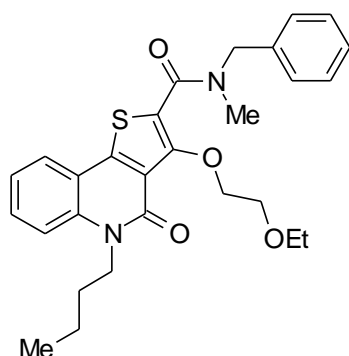
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і (2R)-2-(метоксиметил)піролідину.

RX/MS 487 (M+H).

Приклад 458

Одержання N-бензил-5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-N-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



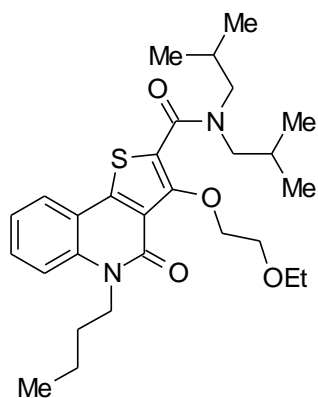
15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і N-метил-1-фенілметанаміну.

RX/MS 493 (M+H).

Приклад 459

Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-N, N-біс(2-метилпропіл)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

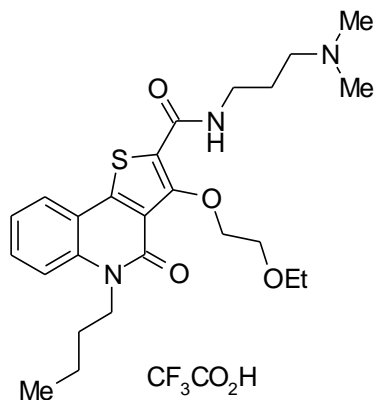


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 335, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і 2-метил-N-(2-метилпропіл)пропан-1-аміну гідрохлориду.

PX/МС 501 (M+H).

5 Приклад 460

Одержання 5-бутил-N-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



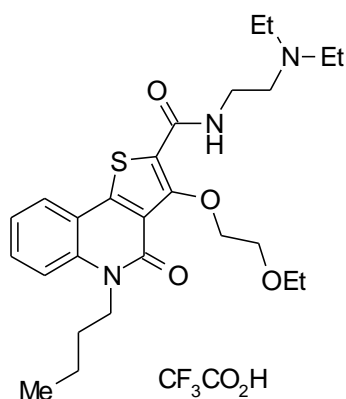
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і N, N-диметилпропан-1,3-діаміну.

PX/МС 474 (M+H).

Приклад 461

15 Одержання 5-бутил-N-[2-(діетиламіно)етил]-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



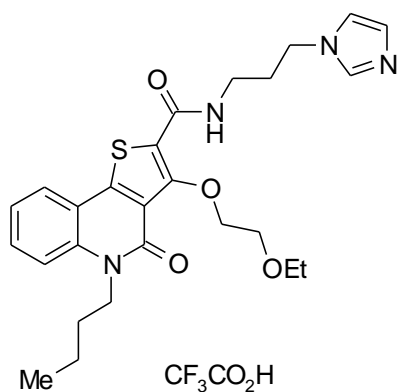
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і N, N-діетилетан-1,2-діаміну.

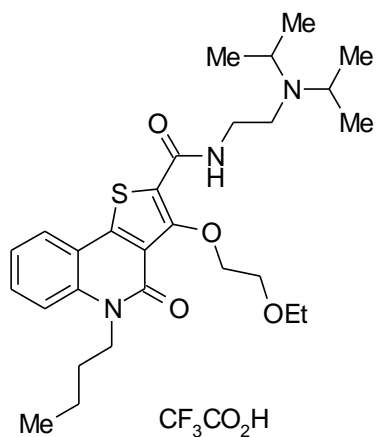
PX/МС 488 (M+H).

Приклад 462

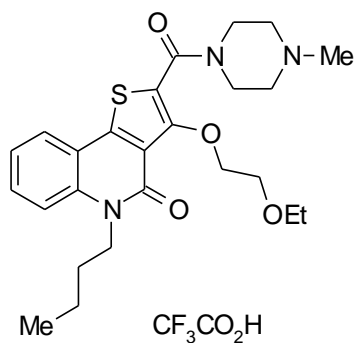
25 Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.
 РХ/МС 497 (M+H).
 Приклад 463
 Одержання N-{2-[біс(1-метилетил)аміно]етил}-5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

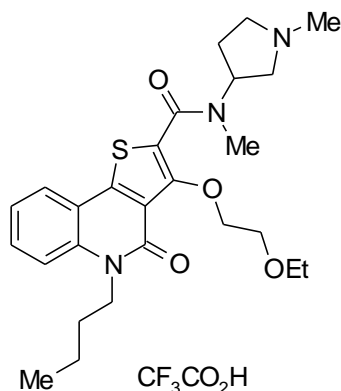


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і N, N-біс(1-метилетил)етан-1,2-діаміну.
 РХ/МС 516 (M+H).
 15 Приклад 464
 Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-2-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і 1-метилпіперазину.
 РХ/МС 472 (M+H).
 Приклад 465

Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-N-метил-N-(1-метилпіролідин-3-іл)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



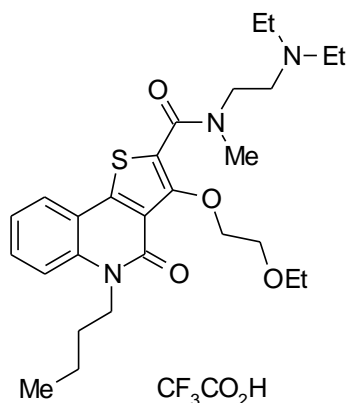
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і N, 1-диметилпіролідин-3-аміну.

PX/MS 486 (M+H).

Приклад 466

10 Одержання 5-бутил-N-[2-(діетиламіно)етил]-3-(2-етоксиетокси)-N-метил-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



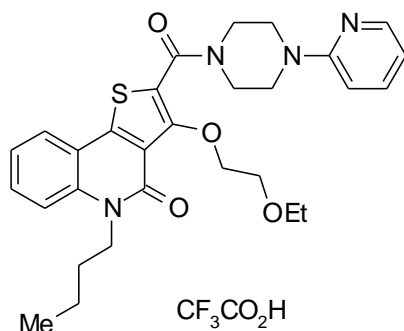
15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну.

PX/MS 502 (M+H).

Приклад 467

20 Одержання 5-бутил-3-(2-етоксиетокси)-2-[(4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату



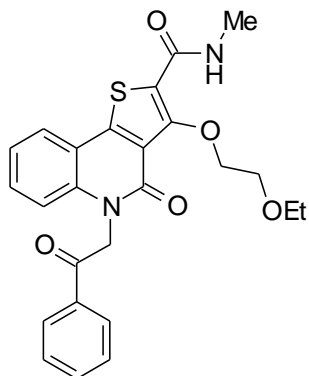
25

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 104 і 1-(піридин-2-іл)піперазину.

PX/MS 535 (M+H).

Приклад 468

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



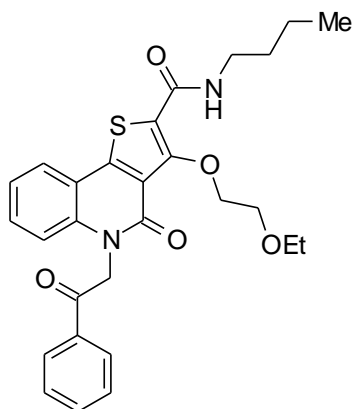
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 300, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і метанаміну (2,0 М розчину у ТГФ).

РХ/МС 465 (М+Н).

10 Приклад 469

Одержання N-бутил-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



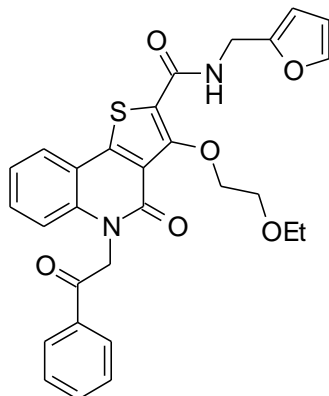
15

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і бутан-1-аміну.

РХ/МС 507 (М+Н).

Приклад 470

20 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N-(фуран-2-ілметил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

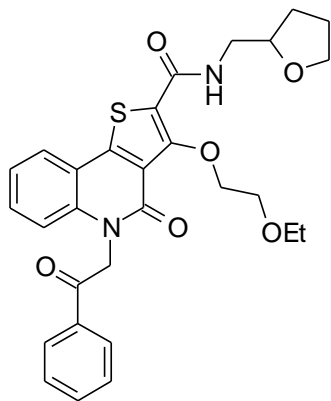


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і 1-фуран-2-ілметанаміну.

РХ/МС 531 (M+N).

5 Приклад 471

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



10

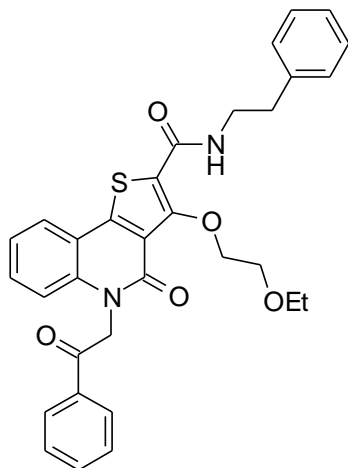
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну.

РХ/МС 535 (M+N).

Приклад 472

15

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



20

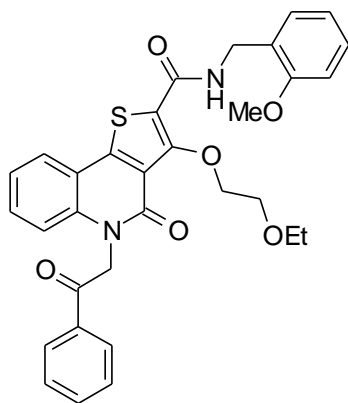
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і 2-фенілетанаміну.

РХ/МС 555 (M+N).

Приклад 473

25

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N-(2-метоксибензил)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



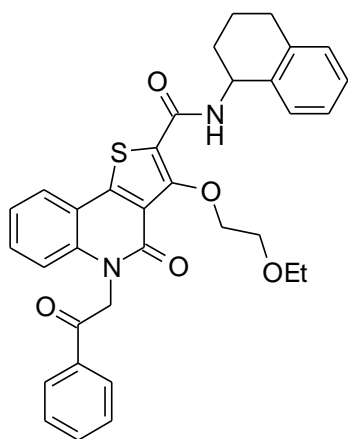
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і 1-(2-метоксифеніл)метанаміну.

РХ/МС 571 (M+H).

Приклад 474

Одержання 3-(2-етоксietокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



10

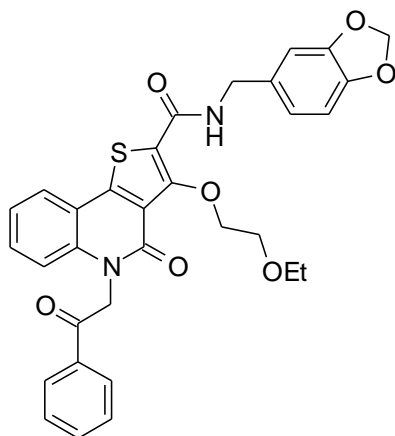
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-аміну.

РХ/МС 581 (M+H).

15

Приклад 475

Одержання N-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-3-(2-етоксietокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

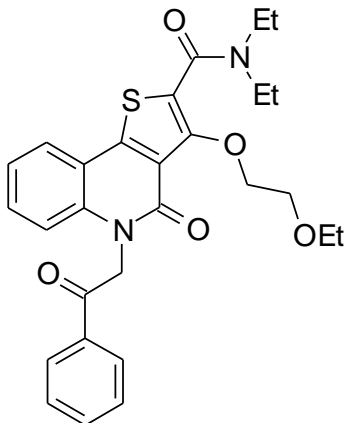


20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)метанаміну.
РХ/МС 585 (М+Н).

Приклад 476

- 5 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N, N-діетил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

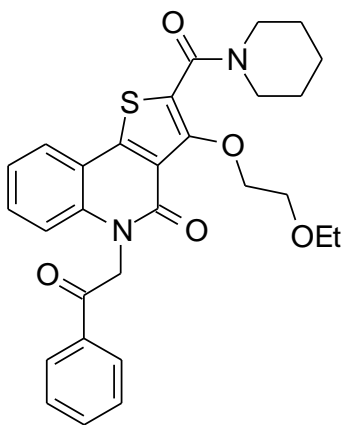


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і N-етилетанаміну.

РХ/МС 507 (М+Н).

Приклад 477

- 15 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-(2-оксо-2-фенілетил)-2-(піперидин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону

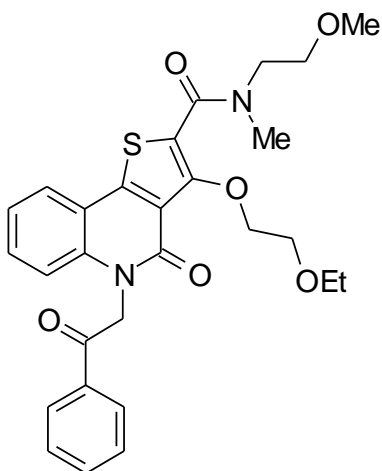


- 20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і піперидину.

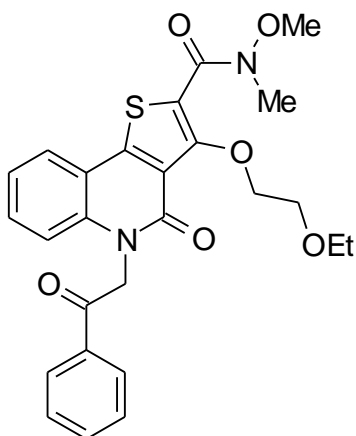
РХ/МС 519 (М+Н).

Приклад 478

- 25 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N-(2-метоксиетил)-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

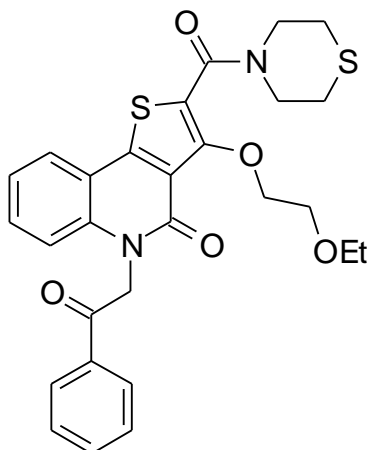


- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і 2-метокси-N-метилетанаміну.
 РХ/МС 523 (М+Н).
 Приклад 479
 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

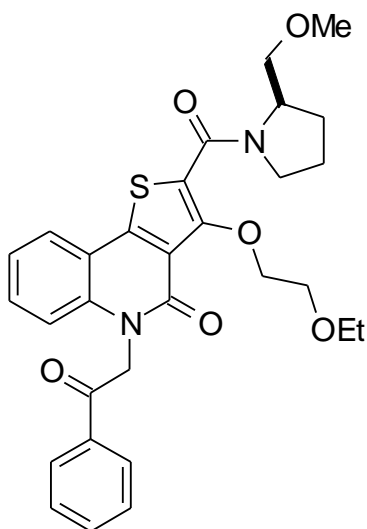


10

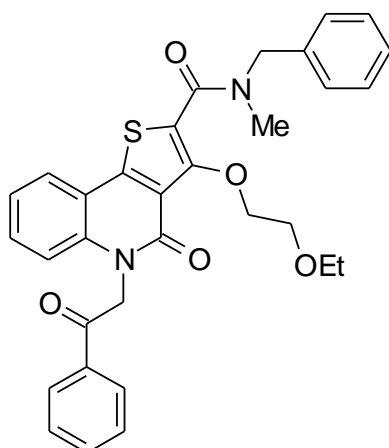
- 15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 335, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і N-метоксиметанаміну гідрохлориду.
 РХ/МС 495 (М+Н).
 Приклад 480
 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-(2-оксо-2-фенілетил)-2-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону



- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і тіоморфоліну.
 PX/МС 537 (M+H).
 Приклад 481
 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-2-[[[(2R)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]карбоніл]-5-(2-оксо-2-фенілетил)тісно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону



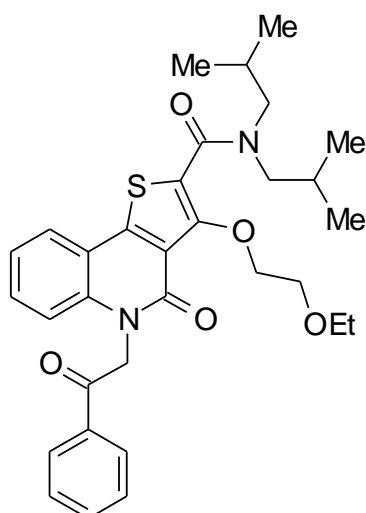
- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і (2R)-2-(метоксиметил)піролідину.
 PX/МС 549 (M+H).
 15 Приклад 482
 Одержання N-бензил-3-(2-етоксиетокси)-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротісно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і N-метил-1-фенілметанаміну.
РХ/МС 555 (М+Н).

Приклад 483

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N, N-біс(2-метилпропіл)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



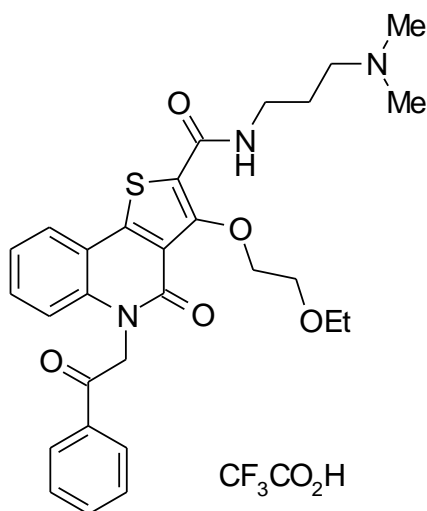
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 335, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і 2-метил-N-(2-метилпропіл)пропан-1-аміну гідрохлориду.

15 РХ/МС 563 (М+Н).

Приклад 484

Одержання N-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



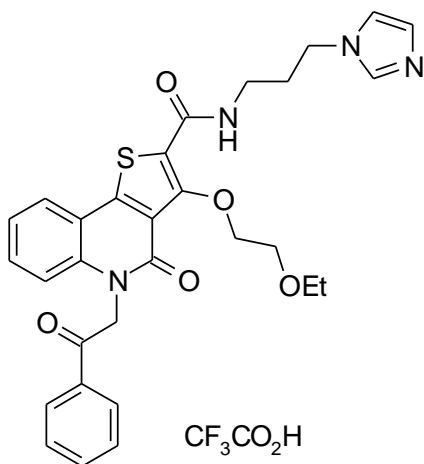
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і N, N-диметилпропан-1,3-діаміну.

PX/MS 536 (M+H).

Приклад 485

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



10

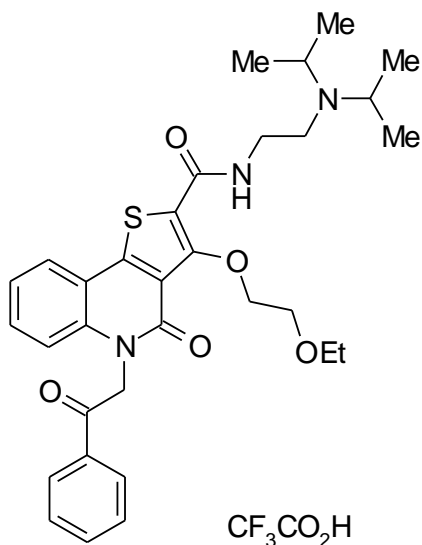
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.

PX/MS 559 (M+H).

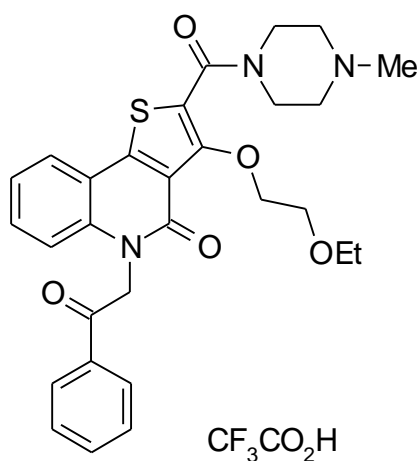
15

Приклад 486

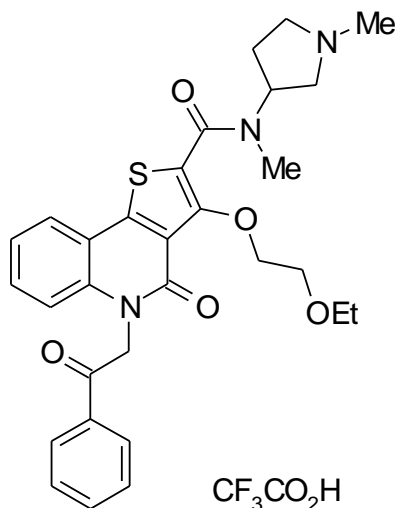
Одержання N-{2-[біс(1-метилетил)аміно]етил}-3-(2-етоксиетокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



- 5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і N, N-біс(1-метилетил)етан-1,2-діаміну.
 PX/МС 578 (M+H).
 Приклад 487
 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-2-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]-5-(2-оксо-2-фенілетил)тієно[3,2-с]хінолін-4(5H)-ону трифторацетату

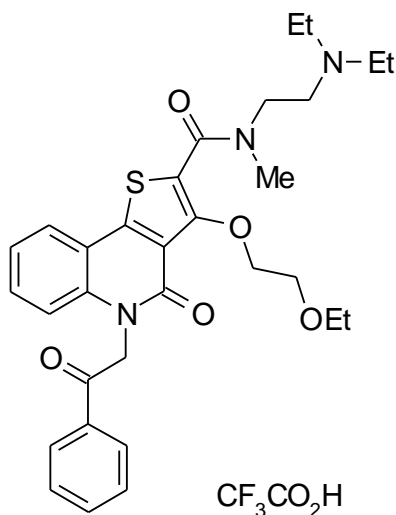


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і 1-метилпіперазину.
 PX/МС 534 (M+H).
 15 Приклад 488
 Одержання 3-(2-етоксиетокси)-N-метил-N-(1-метилпіролідін-3-іл)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і N, 1-диметилпіролідін-3-аміну.
РХ/МС 548 (М+Н).

Приклад 489
Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-(2-етоксиетокси)-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату

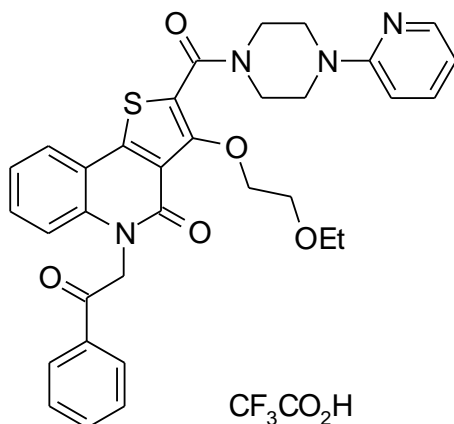


10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і N, N-діетил-N'-метилетан-1,2-діаміну.

15 РХ/МС 564 (М+Н).
Приклад 490

Одержання 3-(2-етоксиетокси)-5-(2-оксо-2-фенілетил)-2-[(4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл)карбоніл]тієно[3,2-с]хінолін-4(5Н)-ону трифторацетату

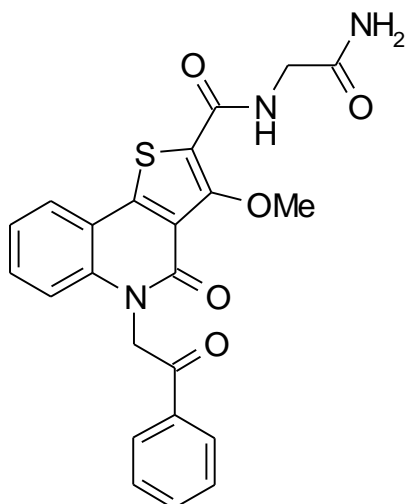


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 21 і 1-(піридин-2-іл)піперазину.

5 РХ/МС 597 (М+Н).

Приклад 491

Одержання N-(2-аміно-2-оксоетил)-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



10

До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 7 (175 мг, 0,44 ммоль), гліцинамід (56 мг, 0,51 ммоль), HOBt (89 мг, 0,66 ммоль) і WSCD (126 мг, 0,66 ммоль) у ДМФ (5,0 мл) додавали триетиламін (0,16 мл, 1,2 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 25 годин. До реакційної суміші додавали воду і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою, етанолом і діетиловим етером, і перекристалізовували з ДМФ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (124 мг, 54 %) у вигляді білих кристалів.

15

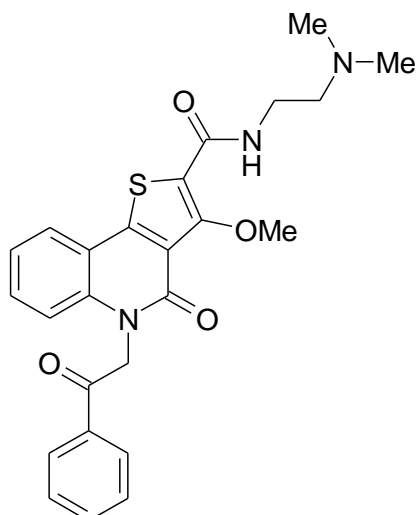
^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 3,95 (2H, д, $J=5,3$ Гц), 4,06 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,19 (1H, с), 7,30-7,40 (1H, м), 7,45-7,69 (5H, м), 7,73-7,82 (1H, м), 8,06 (1H, дд, $J=7,9, 1,3$ Гц), 8,13-8,22 (2H, м), 8,28 (1H, т, $J=5,3$ Гц).

20

Приклад 492

Одержання N-[2-(диметиламіно)етил]-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

25

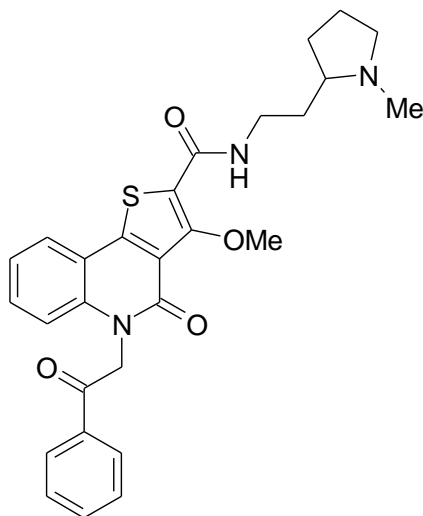


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (124 мг, 81 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (130 мг, 0,33 ммоль) і N, N-диметилетилендіаміну (44 мг, 0,49 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,23 (6H, с), 2,45 (2H, д, J=6,2 Гц), 3,42 (2H, к, J=5,9 Гц), 4,02 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,48 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,57 (1H, дд, J=7,2, 1,5 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,05 (1H, дд, J=8,1, 1,5 Гц), 8,13-8,19 (3H, м).

Приклад 493

Одержання 3-метокси-N-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

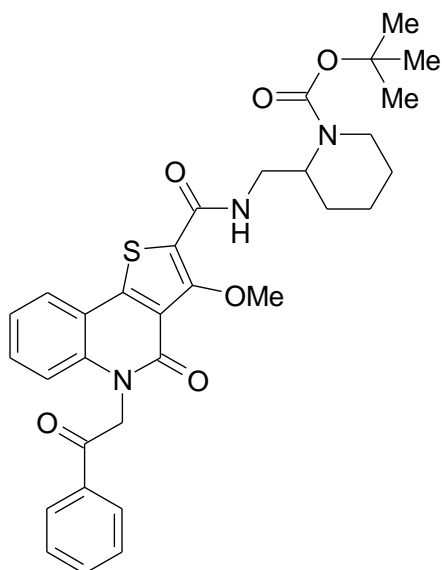


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (86 мг, 52 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (130 мг, 0,33 ммоль) і 2-(2-аміноетил)-1-метилпіролідину (63 мг, 0,49 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,45-1,70 (4H, м), 1,78-2,15 (4H, м), 2,23 (3H, с), 2,90-2,97 (1H, м), 3,35-3,50 (2H, м), 4,01 (3H, с), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,56 (1H, дд, J=7,2, 1,5 Гц), 7,60-7,67 (2H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,04 (1H, дд, J=7,8, 1,5 Гц), 8,16-8,22 (3H, м).

Приклад 494

Одержання трет-бутил 2-[[[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл]аміно)метил]піперидин-1-карбоксилату

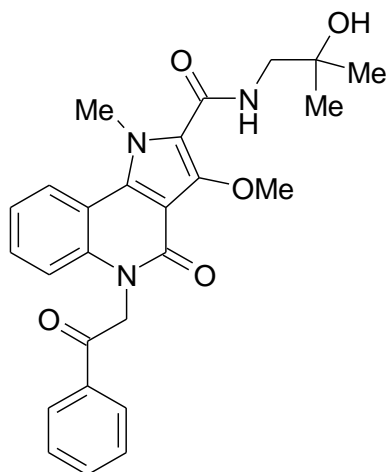


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (190 мг, 85 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (150 мг, 0,38 ммоль) і 2-амінометил-N-Вос-піперидину (122 мг, 0,57 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,39 (9H, с), 1,40-1,60 (1H, м), 1,60-1,80 (5H, м), 2,94 (1H, т, J=12,6 Гц), 3,51-3,57 (1H, м), 3,70-3,90 (1H, ш), 4,03 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,15 (3H, с), 4,45-4,60 (1H, м), 5,86 (2H, с), 7,01 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,26-7,28 (1H, м), 7,47 (1H, тд, J=8,1, 1,5 Гц), 7,59 (2H, т, J=7,4 Гц), 7,65-7,70 (2H, м), 7,90 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,10-8,13 (2H, м).

Приклад 495

Одержання N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

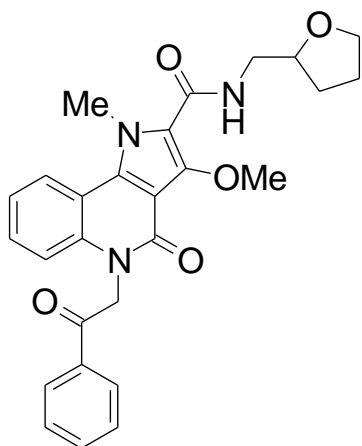


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (215 мг, 91 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і 1-аміно-2-метилпропан-2-олу (59,3 мг, 0,666 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,16 (6H, с), 3,29 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,02 (3H, с), 4,38 (3H, с), 4,69 (1H, с), 5,98 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,46-7,51 (1H, м), 7,64 (2H, т, J=7,4 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 8,03 (1H, т, J=5,7 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,39 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 496

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

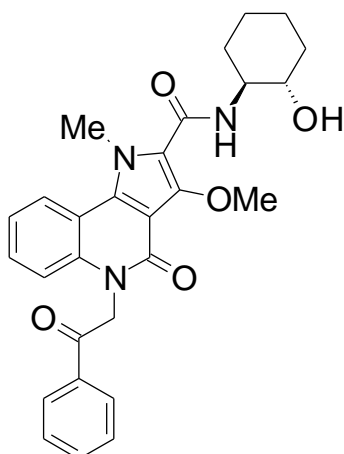


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (199 мг, 82 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну (68,7 мкл, 0,666 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,56-1,67 (1H, м), 1,76-1,99 (3H, м), 3,36-3,48 (2H, м), 3,63-3,71 (1H, м), 3,79-3,86 (1H, м), 3,96-4,04 (4H, м), 4,36 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,45-7,51 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 8,03 (1H, т, J=5,7 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 497

Одержання N-[транс-2-гідроксициклогексил]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

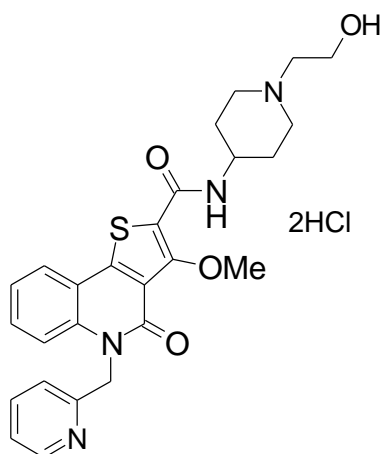


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (168 мг, 67 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і транс-2-аміноциклогексанолу гідрохлориду (101 мг, 0,666 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,15-1,36 (4H, м), 1,55-1,70 (2H, м), 1,80-1,95 (1H, м), 1,95-2,10 (1H, м), 3,30-3,45 (1H, м), 3,55-3,70 (1H, м), 3,98 (3H, с), 4,36 (3H, с), 4,78 (1H, д, J=5,4 Гц), 5,97 (2H, с), 7,29-7,39 (2H, м), 7,45-7,50 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 7,87 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 498

Одержання N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду дигідрохлориду

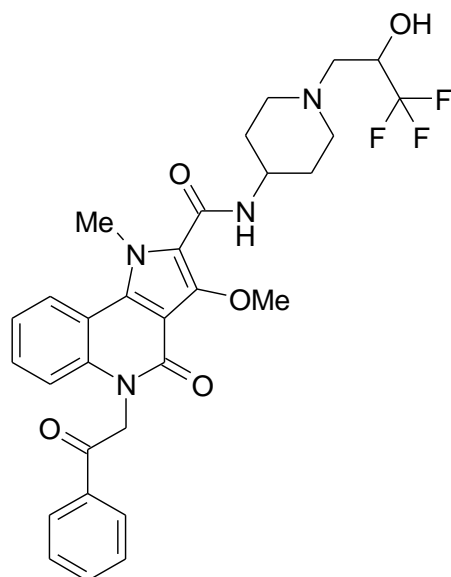


Суміш сполуки Прикладу 667 (60 мг, 0,15 ммоль), 2-(хлорметил)піридину гідрохлориду (37 мг, 0,22 ммоль), карбонату калію (52 мг, 0,37 ммоль) і ДМФ (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і при 40 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат, етилацетат/метанол= від 50/1 до 50/2), одержуючи тверду речовину білого кольору. До розчину білої твердої речовини в етилацетаті (2 мл) додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (0,1 мл), і осад збирали за допомогою фільтрації, промивали діетиловим етером і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,2 мг, 5 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,91-2,27 (4H, м), 3,05-3,30 (4H, м), 3,60-3,80 (4H, м), 4,07-4,10 (4H, м), 5,69 (2H, с), 7,28-7,34 (3H, м), 7,41-7,58 (2H, м), 7,77 (1H, т, J=8,6 Гц), 7,88 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,02 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,7 Гц), 9,40-9,55 (2H, ш), 9,60-9,70 (1H, ш).

Приклад 499

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-[1-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл)піперидин-4-іл]-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



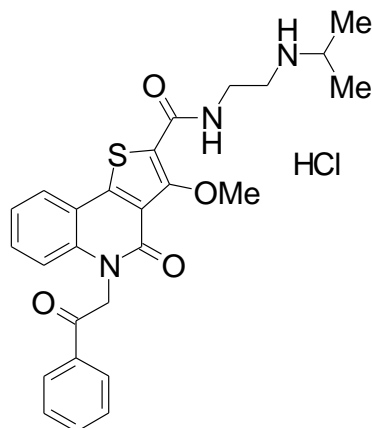
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 79, вказану в заголовку сполуку (150 мг, 64 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,400 ммоль), 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-олу (62,2 мкл, 0,600 ммоль) і карбонату калію (249 мг, 1,80 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,50-1,70 (2H, м), 1,80-1,95 (2H, м), 2,15-2,35 (2H, м), 2,45-2,60 (2H, м), 2,75-2,90 (2H, м), 3,75-3,90 (1H, м), 3,98 (3H, с), 4,05-4,20 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97

(2H, c), 6,09-6,16 (1H, м), 7,28-7,39 (2H, м), 7,45-7,50 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 7,90 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,16-8,18 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,4 Гц).

Приклад 500

Одержання 3-метокси-N-{2-[(1-метилетил)аміно]етил}-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

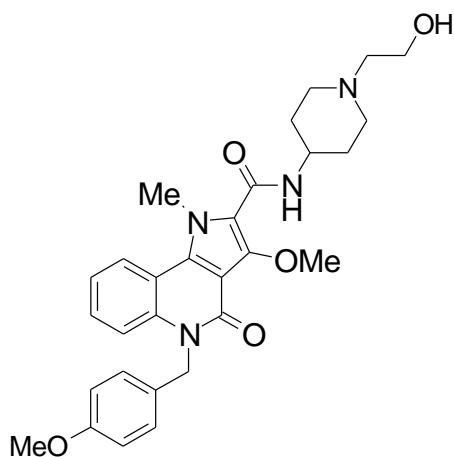


До розчину сполуки Прикладу 97 (150 мг, 0,30 ммоль) в етилацетаті (10 мл) додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (0,1 мл), і одержаний осад збирали за допомогою фільтрації, промивали етилацетатом і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (107 мг, 69 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,25 (6H, д, J=6,6 Гц), 3,13 (2H, ш с), 3,30-3,45 (1H, м), 3,68 (2H, к, J=5,9 Гц), 4,07 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,36 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,57-7,67 (3H, м), 7,78 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,06 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,18 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,29 (1H, т, J=5,9 Гц), 8,77 (2H, ш с).

Приклад 501

Одержання N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-5-(4-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

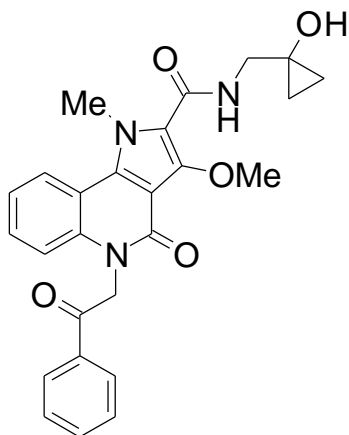


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 79, вказану в заголовку сполуку (1,91 г, 75 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Прикладу 681 (2,50 г, 4,89 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,58 (2H, к, J=9,9 Гц), 1,85 (2H, д, J=9,6 Гц), 2,18 (2H, т, J=9,9 Гц), 2,40 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,78 (2H, д, J=11,4 Гц), 3,50 (2H, к, J=6,0 Гц), 3,69 (3H, с), 3,70-3,85 (1H, ш), 4,04 (3H, с), 4,29 (3H, с), 4,35-4,40 (1H, м), 5,40-5,65 (2H, ш), 6,86 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,14 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,24-7,30 (1H, м), 7,42-7,49 (2H, м), 7,91 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,33 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 502

Одержання N-[(1-гідроксициклопропіл)метил]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

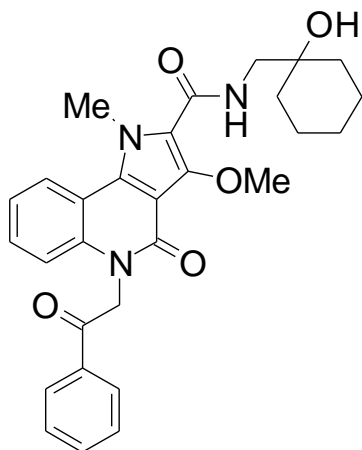


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (219 мг, 93 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і 1-(амінометил)циклопропанолу (58,0 мг, 0,666 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,55-0,65 (4H, м), 3,46 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,01 (3H, с), 4,37 (3H, с), 5,50 (1H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,45-7,51 (1H, м), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 8,10 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,1, 1,2 Гц).

Приклад 503

Одержання N-[(1-гідроксициклогексил)метил]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

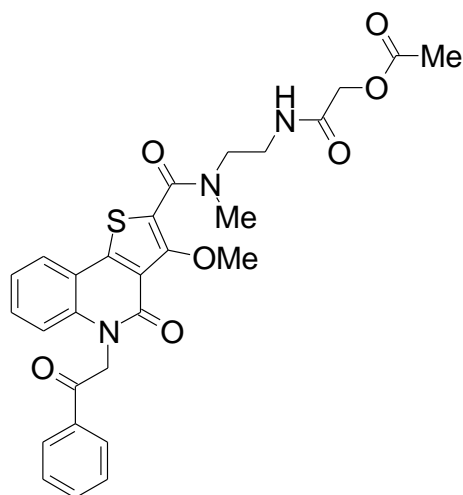


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (235 мг, 92 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,512 ммоль) і 1-(амінометил)циклогексанолу (110 мг, 0,666 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,20-1,70 (10H, м), 3,25-3,40 (2H, м), 4,01 (3H, с), 4,38 (3H, с), 4,50 (1H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,45-7,51 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 8,02 (1H, т, J=5,6 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 504

Одержання 2-({2-[(3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-c]хінолін-2-іл)карбоніл](метил)аміно}етил)аміно)-2-оксоетилацетату

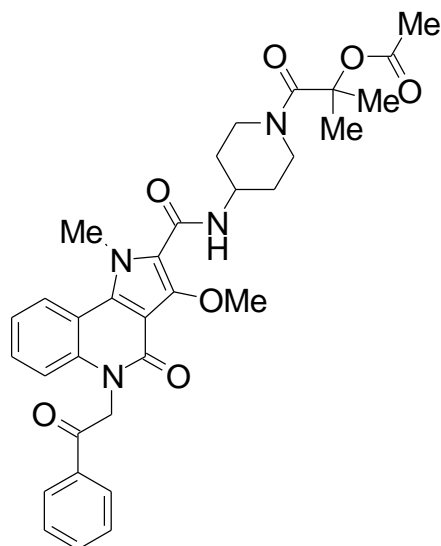


До розчину сполуки Прикладу 103 (150 мг, 0,31 ммоль) і триетиламіну (69 мг, 0,68 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали ацетоксиацетилхлорид (46 мг, 0,34 ммоль) при охолодженні на льоду. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат; від етилацетат до етилацетат/метанол=50/1), одержуючи тверду речовину білого кольору. Шляхом кристалізації білої твердої речовини з етилацетат-гексан одержували вказану в заголовку сполуку (140 мг, 82 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 2,28 (3H, с), 3,19 (3H, с), 3,62 (2H, ш с), 3,77 (2H, ш с), 4,02 (3H, с), 4,60 (2H, с), 5,87 (2H, с), 7,04 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,20-7,28 (1H, м), 7,45-7,50 (2H, м), 7,56 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,67 (1H, дд, J=7,5, 1,5 Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,1, 1,2 Гц), 8,10-8,13 (2H, м).

Приклад 505

Одержання 2-[4-((3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл]-1,1-диметил-2-оксоетилацетату

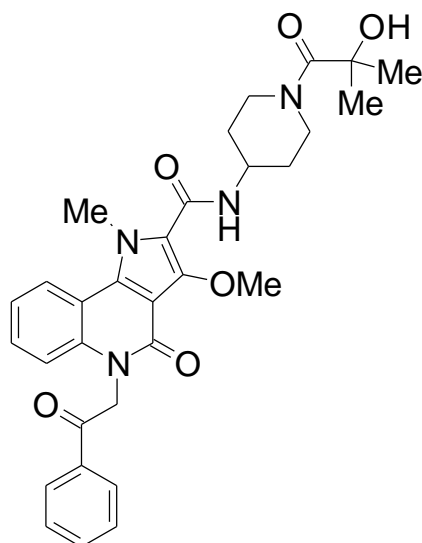


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 504, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла із сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,423 ммоль) і 2-хлор-1,1-диметил-2-оксоетилацетату (63,0 мкл, 0,440 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,36-1,50 (10H, м), 1,80-1,95 (2H, м), 2,07 (3H, с), 2,75-3,40 (2H, м), 3,96 (3H, с), 4,00-4,25 (1H, м), 4,29 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,39 (2H, м), 7,45-7,50 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 7,98 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,16-8,18 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 506

Одержання N-[1-(2-гідрокси-2-метилпропанойл)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



5

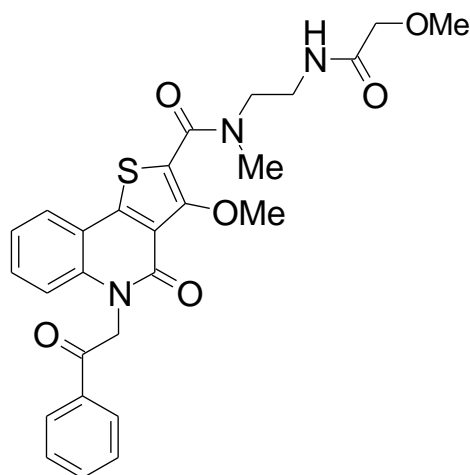
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 508, вказану в заголовку сполуку (123 мг, 55 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 505, 8N водного розчину гідроксиду натрію (1,5 мл) і етанолу (12 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,33 (6 H, c), 1,40-1,60 (2 H, м), 1,80-1,95 (2 H, м), 2,75-3,45 (2 H, м), 3,97 (3 H, c), 4,00-4,20 (1 H, м), 4,31 (3H, c), 4,20-4,80 (2H, м), 5,39 (1 H, c), 5,97 (2 H, c), 7,29-7,39 (2 H, м), 7,45-7,50 (1 H, м), 7,63 (2 H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1 H, м), 7,93 (1 H, д, J=8,1 Гц), 8,15-8,18 (2 H, м), 8,37 (1 H, д, J=8,3, 1,4 Гц).

Приклад 507

Одержання 3-метокси-N-{2-[(метоксиацетил)аміно]етил}-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

15

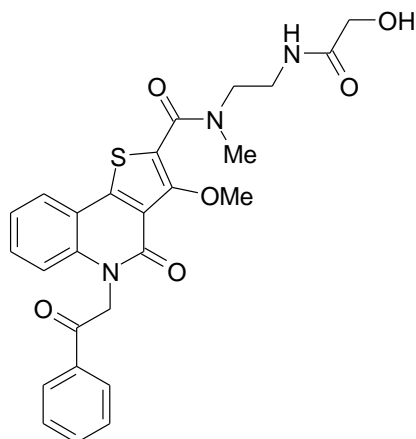


До розчину сполуки Прикладу 103 (100 мг, 0,21 ммоль) і триетиламіну (46 мг, 0,45 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали метоксиацетилхлорид (25 мг, 0,23 ммоль) при охолодженні на льоду. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат; від етилацетат до етилацетат/метанол=50/1), одержуючи тверду речовину білого кольору. Шляхом кристалізації білої твердої речовини з етилацетат-гексан одержували вказану в заголовку сполуку (61 мг, 56 %) у вигляді білого порошку.

25

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,06 (3H, c), 3,30-3,50 (5H, м), 3,50-3,65 (2H, ш), 3,70-3,95 (5H, м), 5,98 (2H, c), 7,34 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,46-7,96 (7H, м), 8,18 (2H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 508
 Одержання N-{2-[(гідроксиацетил)аміно]етил}-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



5

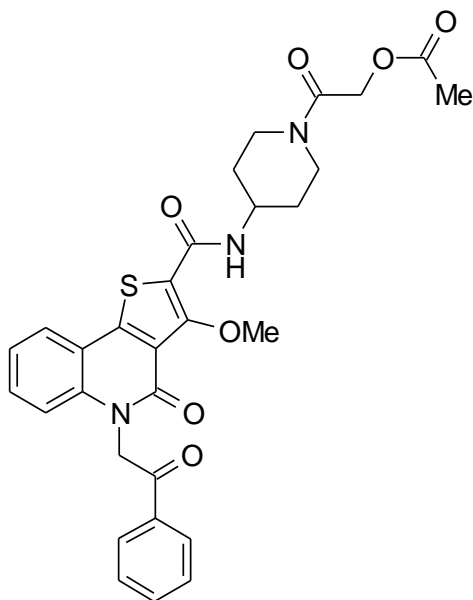
Суміш розчину сполуки Прикладу 504 (120 мг, 0,22 ммоль) і 4N водного розчину гідроксиду натрію (2 мл) у ТГФ (4 мл)-метанол (4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Шляхом перекристалізації неочищеної твердої речовини з етилацетат-гексан одержували вказану в заголовку сполуку (65 мг, 58 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,06 (3H, с), 3,20-3,40 (2H, м), 3,45-3,60 (2H, ш), 3,70-3,86 (5H, м), 5,40-5,55 (1H, ш), 5,98 (2H, с), 7,34 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,47 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,55 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,87-7,96 (2H, м), 8,16-8,19 (2H, м).

Приклад 509

Одержання 2-[4-({[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату

20



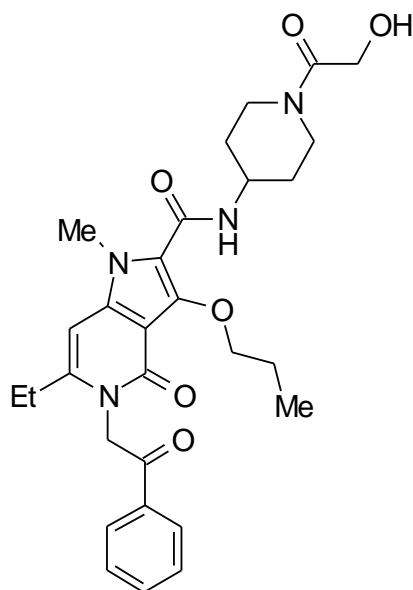
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 123, вказану в заголовку сполуку (429 мг, 56 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 105 (620 мг, 1,20 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,44-1,64 (2H, м), 2,01-2,28 (5H, м), 2,88-3,05 (1H, м), 3,17-3,34 (1H, м), 3,59-3,75 (1H, м), 4,15 (3H, с), 4,19-4,35 (1H, м), 4,41-4,54 (1H, м), 4,65-4,84 (2H, м), 5,87

(2H, c), 7,03 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,28-7,35 (1H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,52-7,63 (3H, м), 7,65-7,74 (1H, м), 7,91 (1H, дд, J=7,9, 1,3 Гц), 8,06-8,18 (2H, м).

Приклад 510

Одержання 6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-пропокси-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду

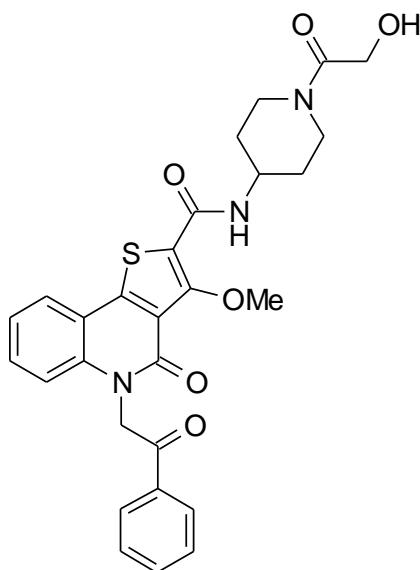


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 140, одержували вказану в заголовку сполуку (199 мг, 74 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 173 (198 мг, 0,50 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,92 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,18 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,26-1,55 (2H, м), 1,59-1,75 (2H, м), 1,83-1,97 (2H, м), 2,57 (2H, к, J=7,4 Гц), 2,77-2,91 (1H, м), 3,01-3,18 (1H, м), 3,60-3,75 (1H, м), 3,89 (3H, с), 3,97-4,14 (3H, м), 4,20-4,34 (3H, м), 4,51 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,59 (2H, с), 6,48 (1H, с), 7,56-7,68 (3H, м), 7,69-7,78 (1H, м), 8,07-8,15 (2H, м).

Приклад 511

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду



20

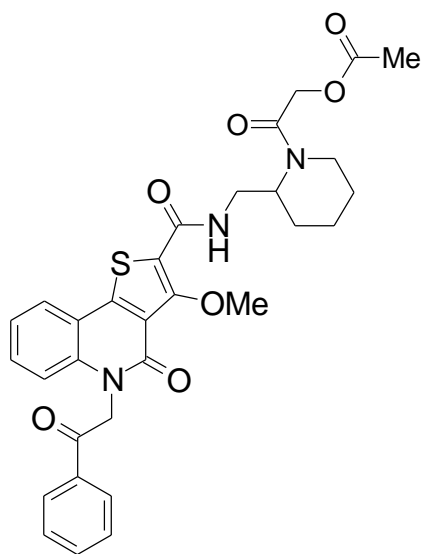
До суміші розчину сполуки Прикладу 509 (200 мг, 0,35 ммоль) у ТГФ (3,2 мл)-етанол (11 мл) додавали 8N водний розчин гідроксиду натрію (1,6 мл, 13 ммоль) і суміш перемішували при

кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш нейтралізували 2N хлорводневою кислотою і екстрагували сумішшю розчинників етилацетат-ТГФ. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і піддавали фільтрації через аміносилікагель. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, залишок перекристалізовували з ТГФ-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (93 мг, 50 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,43-1,64 (2H, м), 2,07-2,24 (2H, м), 2,98-3,24 (2H, м), 3,44-3,58 (1H, м), 3,62 (1H, т, J=4,3 Гц), 4,15 (3H, с), 4,19 (2H, д, J=4,3 Гц), 4,22-4,35 (1H, м), 4,44-4,57 (1H, м), 5,86 (2H, с), 7,03 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,28-7,34 (1H, м), 7,44-7,63 (4H, м), 7,64-7,73 (1H, м), 7,91 (1H, дд, J=7,8, 1,4 Гц), 8,06-8,16 (2H, м).

Приклад 512

Одержання 2-{2-[[[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл]аміно)метил]піперидин-1-іл}-2-оксоетилацетату

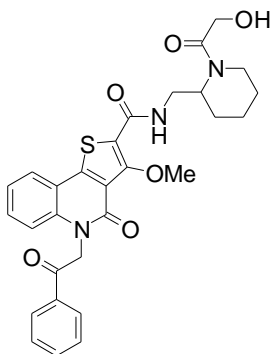


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 123, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла із сполуки Прикладу 84 (500 мг, 0,95 ммоль) і ацетоксиацетилхлориду (142 мг, 1,04 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,10-1,80 (6H, м), 2,00 (3H, с), 2,81 (0,5H, т, J=13,1 Гц), 3,20-3,90 (3H, м), 3,99-4,04 (3,5H, м), 4,24 (0,5H, д, J=10,5 Гц), 4,65 (0,5H, д, J=14,7 Гц), 4,80-4,82 (2H, м), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,56-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,89 (0,5H, ш т), 8,04 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,17-8,19 (2H, м), 8,26 (0,5H, ш с).

Приклад 513

Одержання N-[[1-(гідроксиацетил)піперидин-2-іл]метил]-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

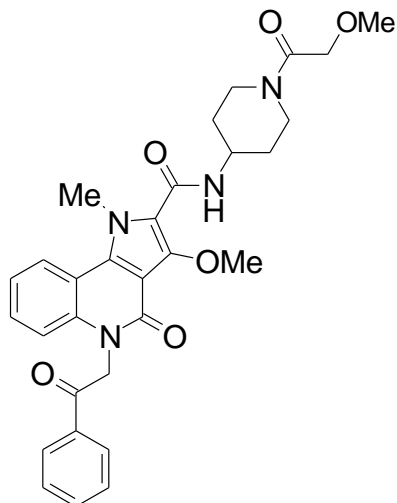


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 508, вказану в заголовку сполуку (109 мг, 58 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 512 (200 мг, 0,34 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,10-1,80 (6H, м), 2,86 (0,5H, т, J=12,9 Гц), 3,26 (0,5H, т, J=15,0 Гц), 3,35-3,48 (1,5H, м), 3,70-3,90 (0,5H, м), 3,90-4,05 (4H, м), 4,05-4,15 (1,5H, м), 4,25-4,40 (1,5H, м), 4,75-4,90 (0,5H, м), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,56-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,85-7,95 (0,5H, ш), 8,04 (1H, дд, J=7,8, 1,2 Гц), 8,16-8,19 (2,5H, м).

5 Приклад 514

Одержання 3-метокси-N-[1-(меток시아цетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду



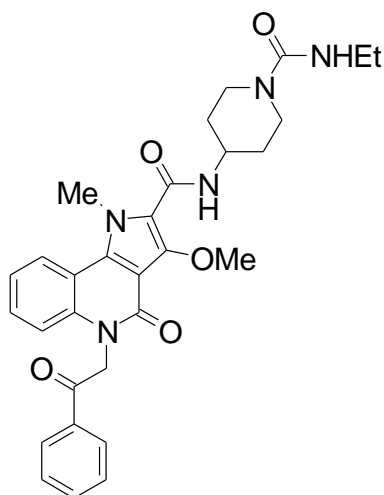
10

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 507, вказану в заголовку сполуку одержували (159 мг, 73 %) у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,423 ммоль) і метоксіяцетилхлориду (40,3 мкл, 0,440 ммоль).

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35-1,65 (2 H, м), 1,80-2,00 (2 H, м), 2,80-2,95 (1 H, м), 3,05-3,25 (1 H, м), 3,30 (3 H, с), 3,65-3,85 (1 H, м), 3,97 (3 H, с), 4,00-4,25 (4 H, м), 4,31 (3 H, с), 5,97 (2 H, с), 7,29-7,39 (2 H, м), 7,45-7,50 (1 H, м), 7,63 (2 H, т, J=7,7 Гц), 7,73-7,79 (1 H, м), 7,95 (1 H, д, J=8,1 Гц), 8,15-8,18 (2 H, м), 8,37 (1 H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 515

20 Одержання N-[1-(етилкарбамоїл)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду



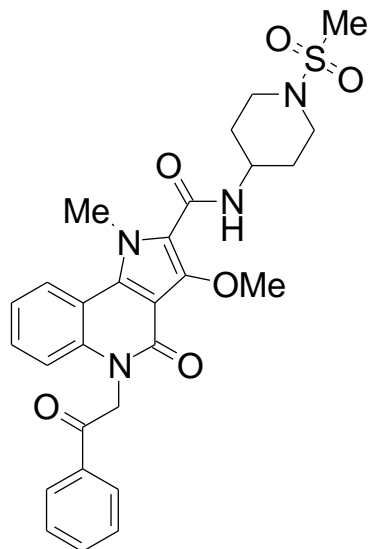
25 До суміші сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,423 ммоль) і ТГФ (10 мл) додавали етилізоціанат (101 мкл, 1,27 ммоль) при 0 °С, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат). Шляхом

перекристалізації одержаної твердої речовини з етилацетат-ТГФ одержували вказану в заголовку сполуку (172 мг, 75 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,01 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,35-1,50 (2H, м), 1,75-1,90 (2H, м), 2,80-3,10 (4H, м), 3,80-3,95 (2H, м), 3,96 (3H, с), 3,95-4,10 (1H, м), 4,30 (3H, с), 5,97 (2H, с), 6,48 (1H, т, J=5,4 Гц), 7,28-7,39 (2H, м), 7,44-7,50 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 7,93 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,15-8,18 (2H, м), 8,36 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 516

Одержання 3-метокси-1-метил-N-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

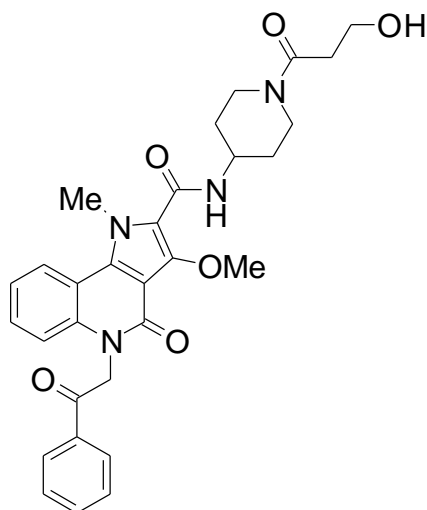


До суміші сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,423 ммоль), триетиламіну (423 мкл, 3,18 ммоль) і ТГФ (10 мл) додавали метансульфонілхлорид (98,3 мкл, 1,27 ммоль) при 0 °С, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат). Шляхом перекристалізації одержаної твердої речовини з етилацетату одержували вказану в заголовку сполуку (141 мг, 61 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,60-1,75 (2H, м), 1,90-2,05 (2H, м), 2,85-3,05 (5H, м), 3,45-3,60 (2H, м), 3,90-4,05 (1H, м), 3,98 (3H, с), 4,30 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,39 (2H, м), 7,45-7,50 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 8,00 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,16-8,18 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 517

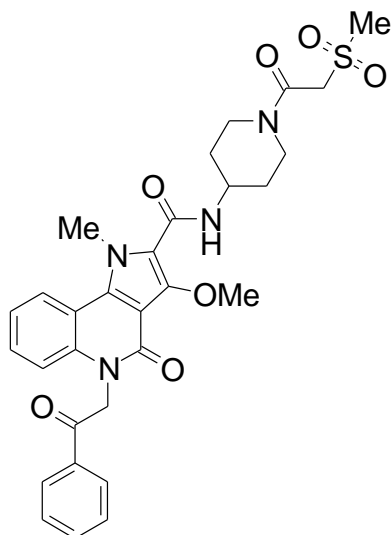
Одержання N-[1-(3-гідроксипропаноїл)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



До суміші сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,423 ммоль), триетиламіну (423 мкл, 3,18 ммоль) і ТГФ (10 мл) додавали β-пропіолактон (39,9 мкл, 0,635 ммоль) при 0 °С, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносиликагелі (елюат; етилацетат). Шляхом перекристалізації одержаної твердої речовини з етилацетату одержували вказану в заголовку сполуку (70,0 мг, 30 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,30-1,60 (2 Н, м), 1,80-2,00 (2 Н, м), 2,45-2,55 (2 Н, м), 2,80-2,90 (1 Н, м), 3,15-3,25 (1 Н, м), 3,61-3,70 (2 Н, м), 3,80-3,95 (1 Н, м), 3,97 (3 Н, с), 4,00-4,15 (1 Н, м), 4,15-4,35 (1 Н, м), 4,31 (3Н, с), 4,51 (1 Н, т, J=5,4 Гц), 5,97 (2 Н, с), 7,29-7,39 (2 Н, м), 7,45-7,50 (1 Н, м), 7,63 (2 Н, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1 Н, м), 7,94 (1 Н, д, J=7,8 Гц), 8,15-8,22 (2 Н, м), 8,37 (1 Н, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 518
Одержання 3-метокси-1-метил-N-{1-[(метилсульфоніл)ацетил]піперидин-4-іл}-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



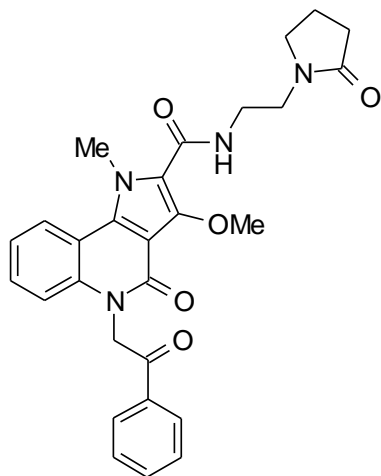
До розчину сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,423 ммоль), (метилсульфоніл)оцтової кислоти (76,0 мг, 0,550 ммоль) і НОВt (85,8 мг, 0,635 ммоль) у ДМФ (4 мл) додавали WSCD (122 мг, 0,635 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносиликагелі (елюат; етилацетат). Шляхом

перекристалізації одержаної твердої речовини з етилацетату одержували вказану в заголовку сполуку (60,3 мг, 24 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35-1,70 (2H, м), 1,85-2,00 (2H, м), 2,90-3,05 (1H, м), 3,10 (3H, с), 3,20-3,35 (1H, м), 3,90-4,20 (5H, м), 4,20-4,35 (1H, м), 4,30 (3H, с), 4,50 (2H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,39 (2H, м), 7,45-7,50 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 7,98 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,16-8,18 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 519

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-[2-(2-оксопіролідин-1-іл)етил]-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

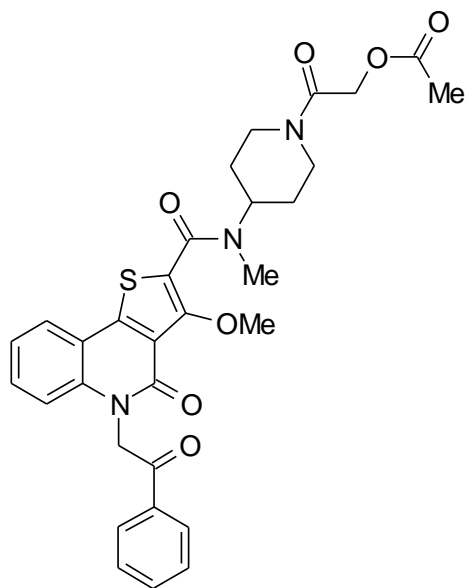


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (153 мг, 60 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,51 ммоль), 1-(2-аміноетил)піролідин-2-ону (72 мг, 0,56 ммоль), HOBt (89 мг, 0,66 ммоль), WSCD (127 мг, 0,66 ммоль) і ДМФ (6,0 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,97-2,14 (2H, м), 2,40 (2H, т, J=8,1 Гц), 3,44-3,59 (4H, м), 3,60-3,70 (2H, м), 4,18 (3H, с), 4,47 (3H, с), 5,88 (2H, с), 7,00-7,09 (1H, м), 7,21-7,33 (1H, м), 7,35-7,45 (1H, м), 7,49-7,59 (2H, м), 7,62-7,71 (1H, м), 7,81 (1H, т, J=5,4 Гц), 8,07-8,16 (2H, м), 8,25 (1H, дд, J=8,3, 1,3 Гц).

Приклад 520

Одержання 2-{4-[[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-c]хінолін-2-іл]карбоніл}(метил)аміно]піперидин-1-іл}-2-оксоетилацетату

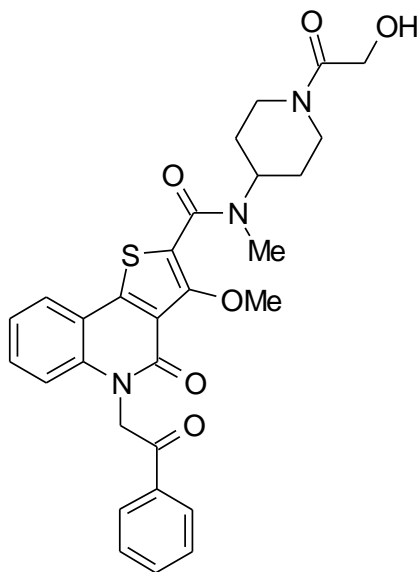


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 73, N-метил-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлорид одержували із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (500 мг, 1,3 ммоль) і трет-бутил 4-(метиламіно)піперидин-1-карбоксилату (327 мг, 1,5 ммоль), і потім за допомогою методик, наведених у Прикладах 500 і 130 одержували вказану в заголовку сполуку (182 мг, 24 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,59-1,91 (4H, м), 2,08 (3H, с), 2,57-2,77 (1H, м), 2,91 (3H, с), 2,99-3,17 (1H, м), 3,32 (1H, м), 3,69-3,90 (4H, м), 4,29-4,50 (1H, м), 4,78 (2H, с), 5,98 (2H, с), 7,30-7,38 (1H, м), 7,43-7,70 (4H, м), 7,73-7,82 (1H, м), 7,97 (1H, дд, J=7,9, 1,3 Гц), 8,11-8,22 (2H, м).

Приклад 521

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-N-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

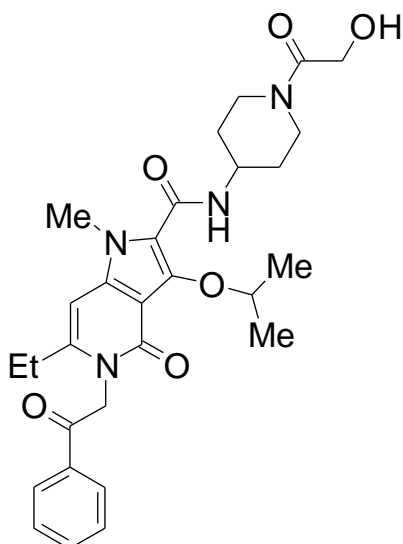


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 511, вказану в заголовку сполуку (115 мг, 66 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 520 (187 мг, 0,32 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (1,6 мл), ТГФ (3,2 мл) і етанолу (11 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,64-1,98 (4H, м), 2,67-2,89 (1H, м), 3,00 (3H, с), 3,05-3,19 (1H, м), 3,52-3,66 (2H, м), 4,01 (3H, с), 4,10-4,26 (3H, м), 4,66-4,85 (1H, м), 5,87 (2H, с), 7,04 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,23-7,32 (1H, м), 7,42-7,51 (1H, м), 7,52-7,62 (2H, м), 7,63-7,75 (1H, м), 7,84 (1H, дд, J=7,9, 1,3 Гц), 7,99-8,20 (2H, м).

Приклад 522

Одержання 6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-3-(1-метилетокси)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

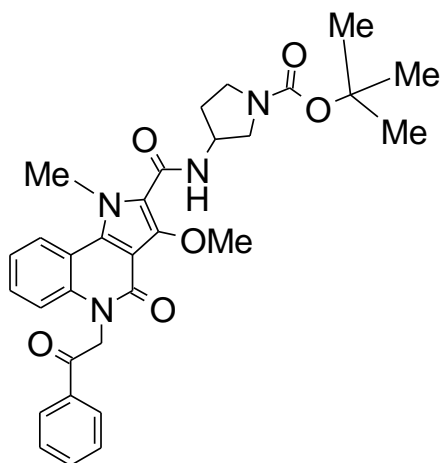


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 140, одержували вказану в заголовку сполуку (237 мг, 88 %) у вигляді безбарвного порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 174 (188 мг, 0,50 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,12-1,26 (9H, м), 1,26-1,57 (2H, м), 1,84-1,97 (2H, м), 2,57 (2H, к, J=7,4 Гц), 2,76-2,94 (1H, м), 3,02-3,20 (1H, м), 3,59-3,76 (1H, м), 3,91 (3H, с), 3,96-4,19 (3H, м), 4,21-4,34 (1H, м), 4,50 (1H, т, J=5,5 Гц), 4,94-5,09 (1H, м), 5,59 (2H, с), 6,48 (1H, с), 7,56-7,69 (3H, м), 7,69-7,78 (1H, м), 8,06-8,16 (2H, м).

Приклад 523

Одержання трет-бутил 3-({[3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піролідин-1-карбоксилату

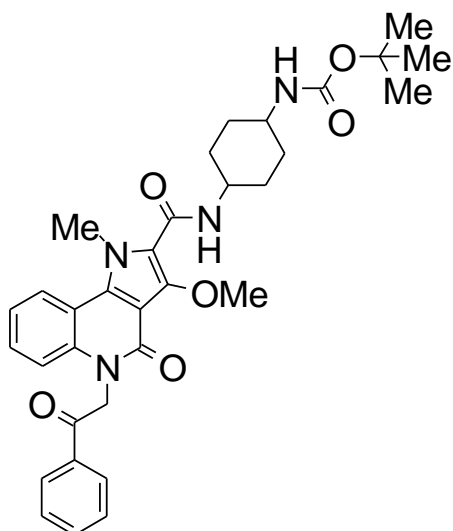


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (400 мг, 1,02 ммоль) і трет-бутил 3-амінопіролідин-1-карбоксилату (248 мг, 1,33 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,41 (9 H, с), 1,87-2,02 (1 H, м), 2,05-2,19 (1 H, м, J=14,7 Гц), 3,19-3,46 (3 H, м), 3,48-3,61 (1 H, м), 3,95 (3 H, с), 4,30 (3 H, с), 4,40-4,52 (1 H, м), 5,97 (2 H, с), 7,27-7,41 (2 H, м), 7,44-7,53 (1 H, м), 7,63 (2 H, т, J=7,6 Гц), 7,72-7,80 (1 H, м), 8,11-8,22 (3 H, м), 8,37 (1 H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 524

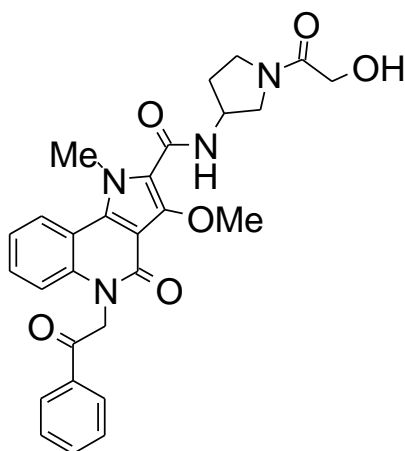
Одержання трет-бутил [4-({[3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)циклогексил]карбамату



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (400 мг, 1,02 ммоль) і трет-бутил (4-аміноциклогексил)карбамату (285 мг, 1,33 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,16-1,69 (13H, м), 1,72-1,96 (4H, м), 3,16-3,29 (1H, м), 3,65-3,80 (1H, м, J=11,1 Гц), 3,95 (2,5H, с), 4,07 (0,5H, с), 4,30 (2,5H, с), 4,39 (0,5H, с), 5,97 (2H, с), 6,70-6,81 (0,8H, м), 6,85-6,94 (0,2H, м), 7,25-7,42 (2H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,72-7,86 (2H, м), 8,14-8,22 (2H, м), 8,36 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 525
Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піролідін-3-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



Суміш сполуки Прикладу 523, етилацетату (2 мл) і 4N розчину гідрохлориду в етилацетаті (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піролідін-3-іл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід (153 мг, 27 %) у вигляді білого порошку.

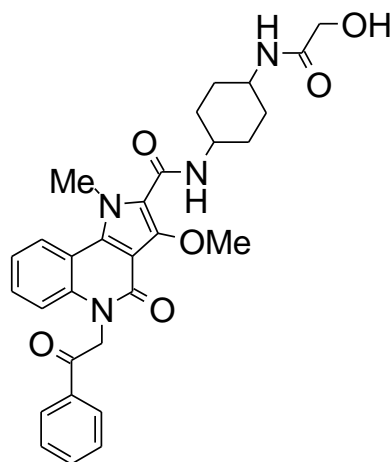
До суміші одержаного таким чином 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піролідін-3-іл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду (153 мг, 0,327 ммоль), триетиламіну (99,7 мкл, 0,720 ммоль) і ТГФ (3 мл) додавали ацетоксиацетилхлорид (38,7 мкл, 0,360 ммоль) при 0 °С, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат). Одержане масло розчиняли у

ТГФ (4 мл) і етанолі (12 мл), додавали 8N водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, підкислювали 1N хлорводневою кислотою (8,5 мл) і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/метанол=10/0-9/1). Шляхом перекристалізації одержаної твердої речовини з етилацетат-ТГФ одержували вказану в заголовку сполуку (121 мг, 72 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,86-2,31 (2H, м), 3,33-3,56 (3H, м), 3,58-3,72 (1H, м), 3,94 (3H, с), 4,02 (2H, дд, J=10,2, 5,7 Гц), 4,29 (3H, д, J=2,1 Гц), 4,40-4,64 (2H, м), 5,97 (2H, с), 7,27-7,41 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,72-7,81 (1H, м), 8,12-8,23 (3H, м), 8,37 (1H, д, J=7,9 Гц).

Приклад 526

Одержання N-{4-[(гідроксиацетил)аміно]циклогексил}-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

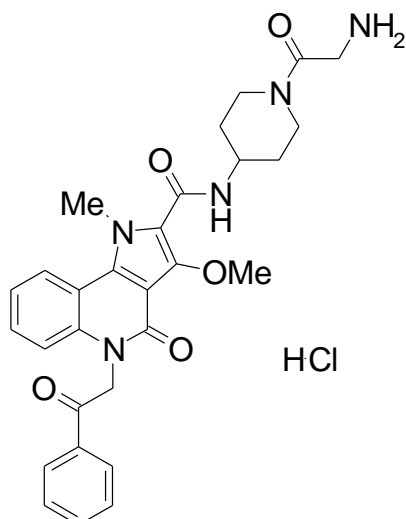


До суміші сполуки Прикладу 88 (190 мг, 0,363 ммоль), триетиламіну (151 мкл, 1,09 ммоль) і ТГФ (7 мл) додавали ацетоксіяцетилхлорид (46,9 мкл, 0,436 ммоль) при 0 °С, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат). Одержане масло розчиняли у ТГФ (2,5 мл) і етанолі (5 мл), додавали 8N водний розчин гідроксиду натрію (0,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, підкислювали 1N хлорводневою кислотою (4,5 мл) і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/ТГФ=10/0-0/10). Шляхом перекристалізації одержаної твердої речовини з етилацетат-ТГФ одержували вказану в заголовку сполуку (91,1 мг, 46 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,44 (4H, т, J=10,1 Гц), 1,67-1,85 (2H, м), 1,88-2,02 (2H, м), 3,55-3,84 (4H, м), 3,96 (3H, с), 4,30 (3H, с), 5,43 (1H, т, J=5,8 Гц), 5,97 (2H, с), 7,23-7,40 (2H, м), 7,43-7,55 (2H, м), 7,63 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,71-7,89 (2H, м), 8,11-8,23 (2H, м), 8,36 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 527

Одержання N-(1-гліцилпіперидин-4-іл)-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

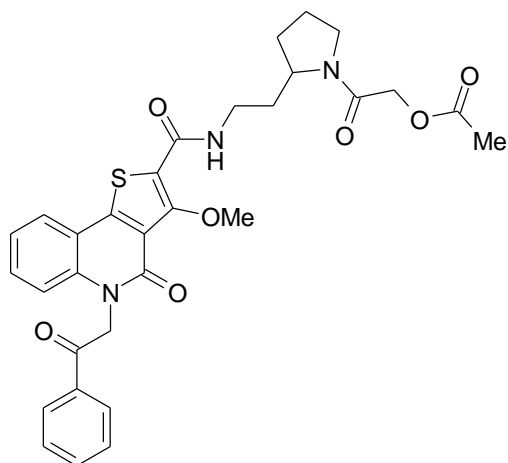


До розчину сполуки Прикладу 77 (250 мг, 0,529 ммоль), N-Вос-гліцину (111 мг, 0,635 ммоль) і
 5 HOBT (107 мг, 0,794 ммоль) у ДМФ (5 мл) додавали WSCD (152 мг, 0,794 ммоль) при
 охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин.
 Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували
 етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над
 сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (2
 10 мл), додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (2 мл) і суміш перемішували при кімнатній
 температурі протягом 1 години. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації,
 промивали етилацетатом і перекристалізовували з етанол-етилацетат, одержуючи вказану в
 заголовку сполуку (236 мг, 79 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35-1,70 (2H, м), 1,85-2,00 (2H, м), 2,95-3,10 (1H, м), 3,15-
 3,30 (1H, м), 3,60-3,75 (1H, м), 3,80-3,95 (2H, м), 3,97 (3H, с), 4,05-4,30 (2H, м), 4,31 (3H, с), 5,97
 15 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,45-7,51 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,79 (1H, м), 7,99 (1H, д,
 J=7,8 Гц), 8,08-8,21 (5H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 528

Одержання 2-{2-[2-({[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-
 2-іл]карбоніл]аміно)етил]піролідин-1-іл]-2-оксоетилацетату

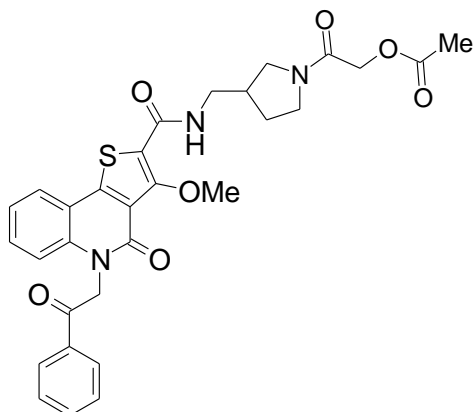


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 504, вказану в заголовку сполуку
 (200 мг, 89 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 82
 25 (200 мг, 0,38 ммоль) і ацетоксиацетилхлориду (57 мг, 0,42 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,50-2,00 (6H, м), 2,08 (3H, с), 2,90-3,10 (1H, м), 3,38-3,49 (2H,
 м), 3,50-3,65 (1H, м), 4,05 (3H, с), 4,10-4,20 (1H, м), 4,73 (2H, с), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5
 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,57 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,04
 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,18 (2H, д, J=7,5 Гц), 8,45 (1H, т, J=6,0 Гц).

Приклад 529

Одержання 2-{3-[[[3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл]аміно)метил]піролідин-1-іл}-2-оксоетилацетату



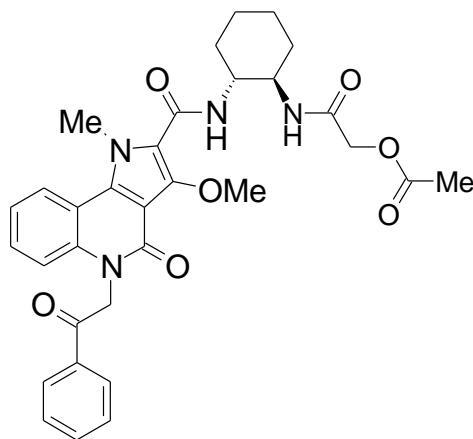
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 504, вказану в заголовку сполуку (160 мг, 71 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 669 (200 мг, 0,39 ммоль) і ацетоксіяцетилхлориду (87 мг, 0,86 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,60-1,78 (2H, м), 1,84-1,95 (1H, м), 2,07 (3H, с), 2,50-2,70 (1H, м), 3,07-3,57 (6H, м), 4,03 (1,5H, м), 4,04 (1,5H, с), 4,65 (2H, м), 6,00 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,58-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,05 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,16-8,23 (2H, м).

Приклад 530

Одержання 2-{[транс-2-([3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл]аміно)циклогексил]аміно}-2-оксоетилацетату



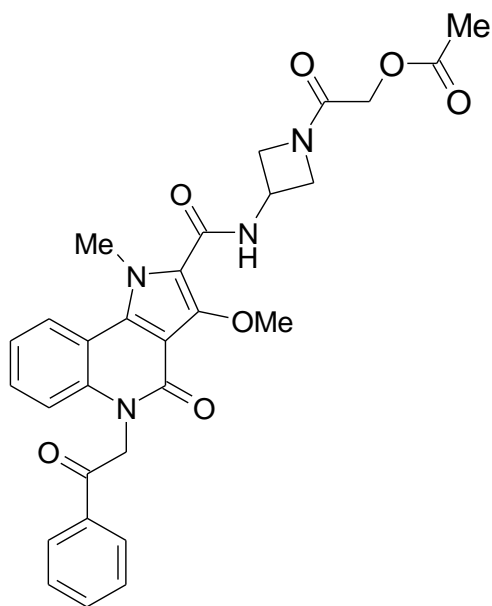
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 504, вказану в заголовку сполуку (190 мг, 85 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 85 (200 мг, 0,38 ммоль) і ацетоксіяцетилхлориду (63 мг, 0,46 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,20-1,41 (4H, м), 1,71 (2H, ш с), 1,80-1,90 (1H, ш д), 2,04 (3H, с), 2,41-2,45 (1H, м), 3,72-3,85 (2H, м), 3,95 (3H, с), 4,26 (3H, с), 4,40 (2H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,48 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,74-7,82 (2H, м), 7,95 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,38 (1H, д, J=6,9 Гц).

Приклад 531

Одержання 2-[3-([3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл]аміно)азетидин-1-іл]-2-оксоетилацетату

30

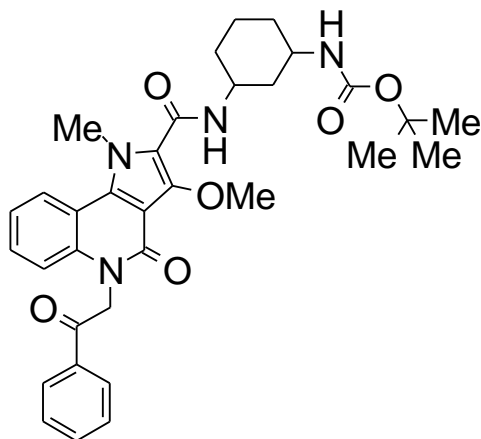


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 123, N-азетидин-3-іл-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлорид (600 мг) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 670 (610 мг, 1,12 ммоль). Вказану в заголовку сполуку (121 мг, 17 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із одержаного таким чином білого порошку за допомогою способу, подібного до описаного у Прикладі 504.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,09 (3H, с), 3,30-3,50 (2H, м), 3,86 (3H, с), 4,16 (1H, с), 4,36 (3H, с), 4,40-4,42 (2H, м), 4,48 (2H, м), 5,97 (2H, с), 7,30-7,40 (2H, м), 7,48 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,16-8,23 (3H, м), 8,40 (1H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 532

Одержання трет-бутил [3-((3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл)аміно]циклогексил]карбамату

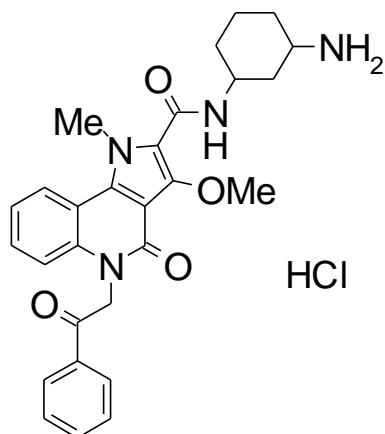


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (395 мг, 66 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (400 мг, 1,02 ммоль) і трет-бутил (3-аміноциклогексил)карбамату (285 мг, 1,33 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,98-1,46 (13H, м), 1,65-1,90 (3H, м), 2,00-2,12 (1H, м), 3,23-3,42 (1H, м), 3,73-3,88 (1H, м), 3,96 (2H, с), 4,04 (1H, с), 4,30 (2H, с), 4,35 (1H, с), 5,97 (2H, с), 6,76-6,94 (1H, м), 7,24-7,42 (2H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,71-7,80 (1H, м), 7,86 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,12-8,22 (2H, м), 8,31-8,42 (1H, м).

Приклад 533

Одержання N-(3-аміноциклогексил)-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

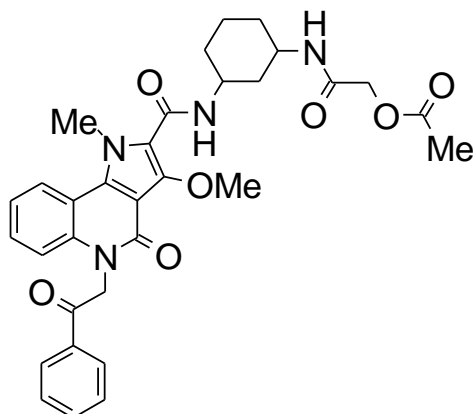


До суміші сполуки Прикладу 532 (380 мг, 0,648) і етилацетату (4 мл) додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (4 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (305 мг, 90 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,09-2,03 (7H, м), 2,17-2,32 (1H, м), 3,05-3,24 (1H, м), 3,80-4,10 (4H, м), 4,28 (2,5H, с), 4,32 (0,5H, с), 5,97 (2H, с), 7,26-7,53 (3H, м), 7,63 (2H, т, J=7,4 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,95-8,22 (6H, м), 8,37 (1H, д, J=8,3 Гц).

Приклад 534

Одержання 2-{{3-({3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл}карбоніл)аміно}циклогексил]аміно}-2-оксоетилацетату

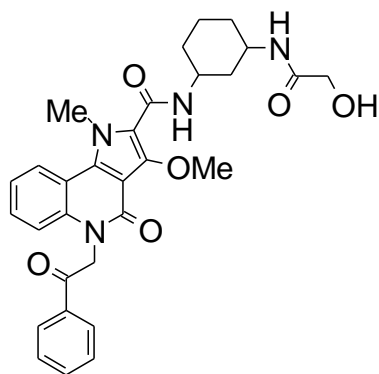


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 504, вказану в заголовку сполуку (223 мг, 70 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 533 (285 мг, 0,546 ммоль) і ацетоксиацетилхлориду (70,4 мкл, 0,655 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,06-1,48 (4H, м), 1,67-1,93 (3H, м), 2,00-2,12 (4H, м), 3,59-3,76 (1H, м), 3,78-3,91 (1H, м), 3,95 (2,7H, с), 4,03 (0,3H, с), 4,29 (2,7H, с), 4,35 (0,3H, с), 4,41 (1,8H, с), 4,45 (0,2H, с), 5,97 (2H, с), 7,26-7,40 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,72-7,80 (1H, м), 7,85-7,99 (2H, м), 8,11-8,23 (2H, м), 8,36 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 535

Одержання N-{3-[(гідроксиацетил)аміно]циклогексил}-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

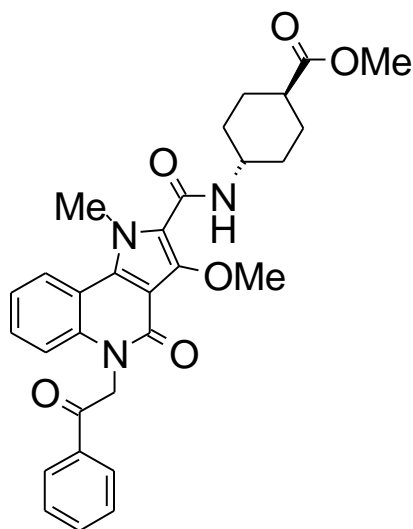


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 508, вказану в заголовку сполуку (173 мг, 93 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 534 (200 мг, 0,34 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (0,5 мл), ТГФ (2,5 мл) і етанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,12-1,50 (4H, м), 1,66-1,82 (2H, м), 1,84-1,94 (1H, м), 1,98-2,10 (1H, м), 3,65-3,91 (4H, м), 3,95 (2,7H, с), 4,06 (0,3H, с), 4,30 (2,7H, с), 4,35 (0,3H, с), 5,39 (1H, д, J=5,1 Гц), 5,98 (2H, с), 7,24-7,41 (2H, м), 7,46 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,54-7,69 (3H, м), 7,76 (1H, т, J=3 Гц), 7,87 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,17 (2H, д, J=7,7 Гц), 8,37 (1H, д, J=8,3 Гц).

Приклад 536

Одержання метил транс-4-({[3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)циклогексанкарбоксилату

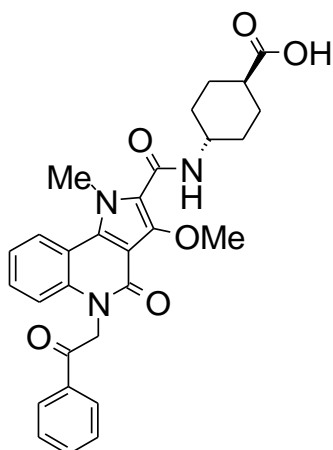


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (535 мг, 79 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (500 мг, 1,28 ммоль), триетиламіну (230 мкл, 1,66 ммоль) і метил транс-4-аміноциклогексанкарбоксилату гідрохлориду (321 мг, 1,66 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,27-1,60 (4H, м), 1,87-2,07 (4H, м), 2,25-2,41 (1H, м), 3,60 (3H, с), 3,69-3,86 (1H, м), 3,96 (3H, с), 4,30 (3H, с), 5,96 (2H, с), 7,25-7,41 (2H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,71-7,88 (2H, м), 8,11-8,23 (2H, м), 8,36 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 537

Одержання транс-4-({[3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)циклогексанкарбонової кислоти

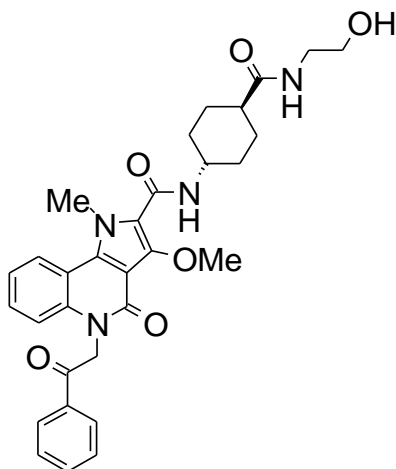


Суміш сполуки Прикладу 536 (300 мг, 0,566 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (1 мл) і етанолу (7 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш підкислювали 6N хлорводневою кислотою (1,5 мл) і осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (225 мг, 81 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,25-1,57 (4H, м), 1,85-2,05 (4H, м), 2,10-2,26 (1H, м), 3,67-3,85 (1H, м), 3,98 (3H, с), 4,29 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,25-7,41 (2H, м), 7,42-7,52 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,71-7,88 (2H, м), 8,12-8,24 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 12,23 (1H, ш с).

Приклад 538

Одержання N-{транс-4-[(2-гідроксиетил)карбамоїл]циклогексил}-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

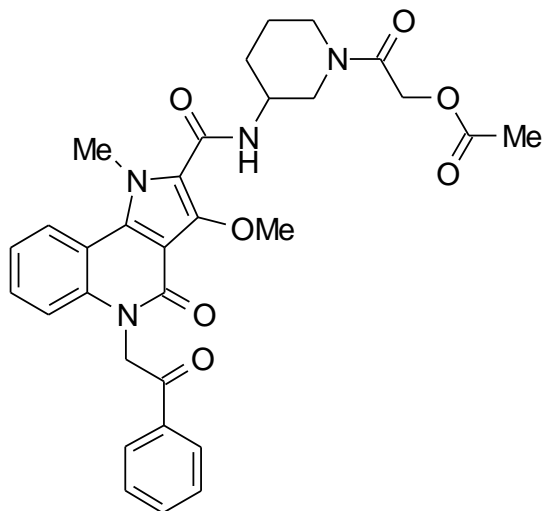


До розчину сполуки Прикладу 537 (215 мг, 0,417 ммоль), 2-аміноетанолу (32,5 мкл, 0,542 ммоль) і НОВт (84,6 мг, 0,626 ммоль) у ДМФ (5 мл) додавали WSCD (120 мг, 0,626 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/метанол=10/0-8/2). Шляхом перекристалізації одержаної твердої речовини з етилацетат-ТГФ одержували вказану в заголовку сполуку (131 мг, 56 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,22-1,58 (4H, м), 1,71-1,86 (2H, м), 1,90-2,03 (2H, м), 2,05-2,20 (1H, м), 3,03-3,18 (2H, м), 3,34-3,44 (2H, м), 3,65-3,84 (1H, м), 3,98 (3H, с), 4,30 (3H, с), 4,63 (1H, т, J=5,6 Гц), 5,97 (2H, с), 7,25-7,41 (2H, м), 7,47 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,58-7,68 (2H, м), 7,70-7,88 (3H, м), 8,17 (2H, д, J=7,6 Гц), 8,37 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 539

Одержання 2-[3-({[3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату



5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (284 мг, 39 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (500 мг, 1,3 ммоль), трет-бутил 3-амінопіперидин-1-карбоксилату (257 мг, 1,3 ммоль), HOBt (203 мг, 1,5 ммоль), WSCD (294 мг, 1,5 ммоль), ДМФ (15 мл), 4N розчину гідрохлориду в етилацетаті (4,0 мл), ТГФ (4,0 мл), метанолу (4,0 мл), ацетоксіяцетилхлориду (0,098 мл, 0,91 ммоль), триетиламіну (0,28 мл, 2,0 ммоль) і ТГФ (16 мл).

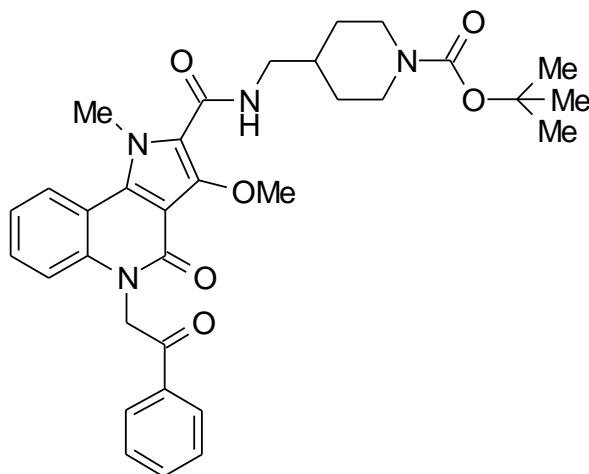
10

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,64-1,88 (3H, м), 1,93-2,09 (1H, м), 2,16 (3H, с), 3,24-3,59 (2H, м), 3,67-3,82 (2H, м), 4,04-4,24 (4H, м), 4,47 (3H, с), 4,67-4,88 (2H, м), 5,79-5,97 (2H, м), 7,05 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,20-7,34 (1H, м), 7,37-7,46 (1H, м), 7,55 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,61-7,71 (1H, м), 7,82 (1H, д, J=7,0 Гц), 8,07-8,16 (2H, м), 8,26 (1H, дд, J=8,2, 1,4 Гц).

15

Приклад 540

Одержання трет-бутил 4-([3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-карбоксилату



20

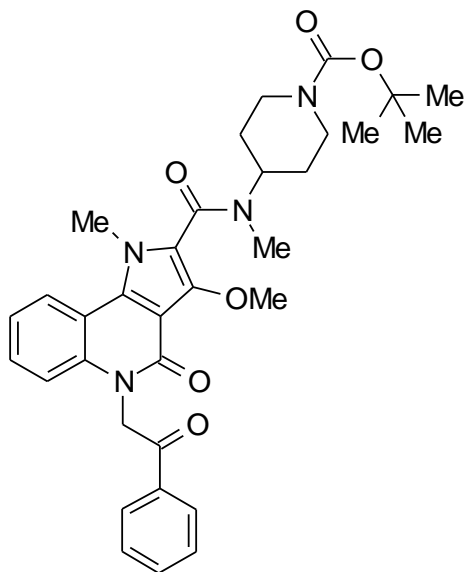
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (521 мг, 69 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (500 мг, 1,3 ммоль), трет-бутил 4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (302 мг, 1,4 ммоль), HOBt (208 мг, 1,5 ммоль), WSC (294 мг, 1,5 ммоль) і ДМФ (15 мл).

25

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,14-1,33 (2H, м), 1,41-1,51 (9H, м), 1,70-1,85 (3H, м), 2,63-2,80 (2H, м), 3,37 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,03-4,25 (5H, м), 4,47 (3H, с), 5,89 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,21-7,31 (1H, м), 7,36-7,46 (1H, м), 7,50-7,60 (2H, м), 7,62-7,70 (1H, м), 7,76 (1H, т, J=5,9 Гц), 8,05-8,16 (2H, м), 8,26 (1H, дд, J=8,3, 1,3 Гц).

Приклад 541

Одержання трет-бутил 4-[[[3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-іл]карбоніл](метил)аміно]піперидин-1-карбоксилату



5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (565 мг, 75 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (500 мг, 1,3 ммоль), трет-бутил 4-(метиламіно)піперидин-1-карбоксилату (274 мг, 1,3 ммоль), HOBT (208 мг, 1,5 ммоль), WSCD (294 мг, 1,5 ммоль) і ДМФ (15 мл).

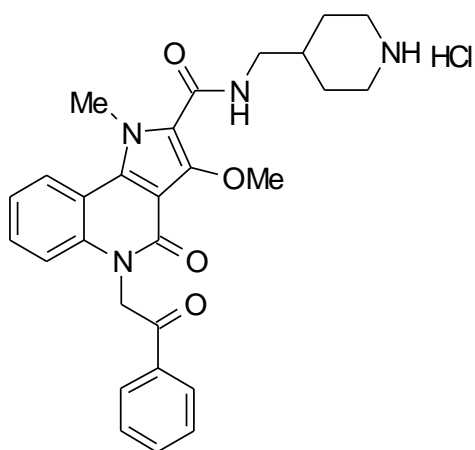
10

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,42-1,52 (9 H, м), 1,65-1,86 (4H, м), 2,56-2,97 (2H, м), 3,03 (3H, с), 3,97-4,20 (7H, м), 4,22-4,37 (1H, м), 4,61-4,81 (1H, м), 5,89 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,19-7,30 (1H, м), 7,33-7,43 (1H, м), 7,49-7,59 (2H, м), 7,60-7,70 (1H, м), 8,05-8,15 (2H, м), 8,18 (1H, д, J=7,4 Гц).

15

Приклад 542

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(піперидин-4-ілметил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



20

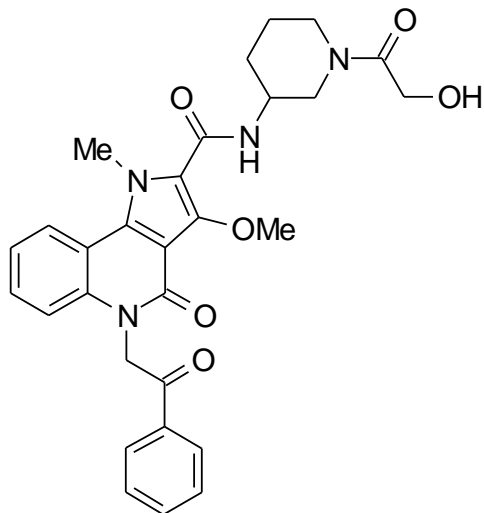
Суміш розчину сполуки Прикладу 540 (500 мг, 0,85 ммоль) і 4N розчину гідрохлориду в етилацетаті (4,0 мл) у ТГФ (4,0 мл)-метанол (4,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (4,0 мл) і метанол (8,0 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і перекристалізовували з метанол-діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (356 мг, 80 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

25

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,29-1,48 (2H, м), 1,75-1,95 (3H, м), 2,78-2,94 (2H, м), 3,18-3,38 (4H, м), 4,00 (3H, с), 4,31 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,27-7,42 (2H, м), 7,44-7,53 (1H, м), 7,59-7,69 (2H, м), 7,72-7,81 (1H, м), 8,07-8,22 (3H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц), 8,51 (2H, ш с).

Приклад 543

- 5 Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-3-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

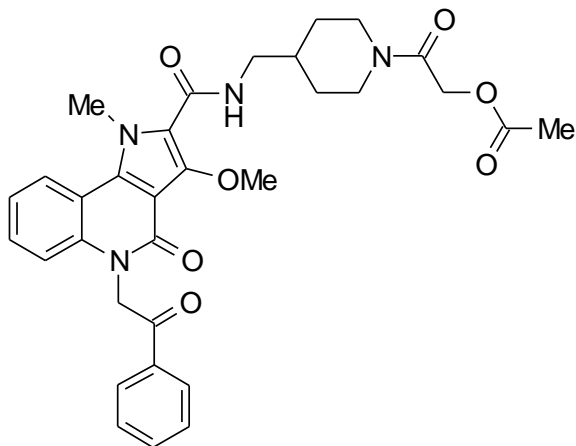


- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 511, вказану в заголовку сполуку (69 мг, 43 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 539 (174 мг, 0,30 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (1,6 мл), ТГФ (3,2 мл) і етанолу (11 мл).

- 15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,44-1,81 (3H, м), 1,84-1,96 (1H, м), 3,29-3,61 (3H, м), 3,80-3,90 (1H, м), 3,91-4,02 (4H, м), 4,04-4,17 (2H, м), 4,35 (3H, с), 4,54 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,97 (2H, с), 7,27-7,42 (2H, м), 7,44-7,53 (1H, м), 7,59-7,69 (2H, м), 7,71-7,81 (1H, м), 7,89-8,01 (1H, м), 8,12-8,21 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 544

- 20 Одержання 2-{4-[[[3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-іл]карбоніл]аміно)метил]піперидин-1-іл}-2-оксоетилацетату



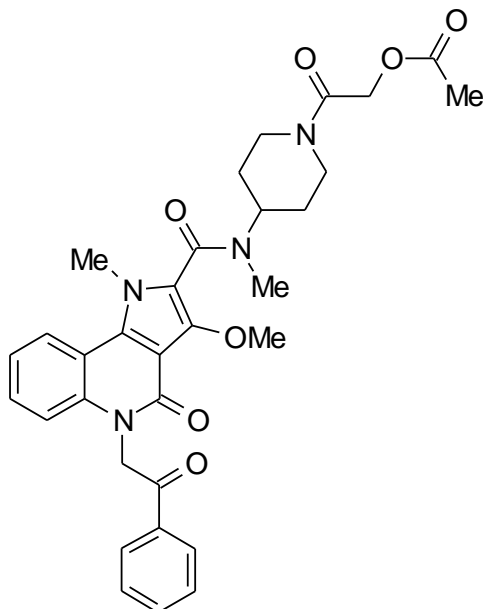
- 25 До розчину сполуки Прикладу 542 (400 мг, 0,76 ммоль) і триетиламіну (0,29 мл, 2,1 ммоль) у ТГФ (17 мл) додавали ацетоксипропілхлорид (0,10 мл, 0,95 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і фільтрували через аміносилікагель. Фільтрат концентрували і залишок перекристалізовували з

етанол-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (321 мг, 71 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,16-1,37 (2H, м), 1,78-1,99 (3H, м), 2,18 (3H, с), 2,58-2,71 (1H, м), 2,99-3,15 (1H, м), 3,31-3,43 (2H, м), 3,63-3,76 (1H, м), 4,17 (3H, с), 4,47 (3H, с), 4,57-4,66 (1H, м), 4,73 (2H, с), 5,89 (2H, с), 7,01-7,08 (1H, м), 7,20-7,33 (1H, м), 7,37-7,47 (1H, м), 7,50-7,60 (2H, м), 7,62-7,71 (1H, м), 7,79 (1H, т, J=5,9 Гц), 8,07-8,17 (2H, м), 8,26 (1H, дд, J=8,3, 1,3 Гц).

Приклад 545

Одержання 2-{4-[[3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-іл]карбоніл}(метил)аміно]піперидин-1-іл}-2-оксоетилацетату

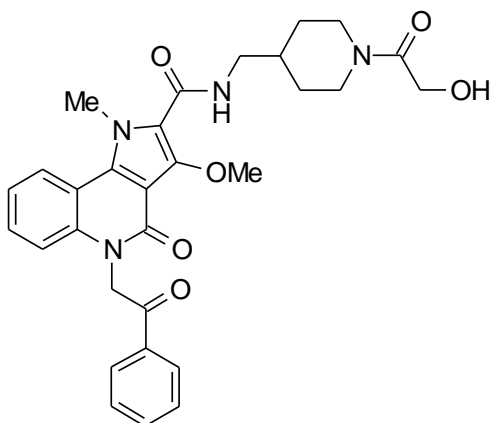


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 123, вказану в заголовку сполуку (226 мг, 40 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 541 (565 мг, 0,96 ммоль), 4N розчину гідрохлориду в етилацетаті (4,0 мл), ТГФ (4,0 мл), метанолу (4,0 мл), ацетоксиацетилхлориду (0,077 мл, 0,71 ммоль), триетиламіну (0,22 мл, 1,6 ммоль) і ТГФ (13 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,70-1,97 (4H, м), 2,15-2,24 (3H, м), 2,50-2,83 (1H, м), 3,03 (3H, с), 3,10-3,33 (1H, м), 3,63-3,86 (1H, м), 4,02 (3H, с), 4,04-4,11 (3H, м), 4,60-4,87 (4H, м), 5,89 (2H, с), 7,02-7,10 (1H, м), 7,17-7,32 (1H, м), 7,35-7,44 (1H, м), 7,47-7,60 (2H, м), 7,61-7,71 (1H, м), 8,07-8,15 (2H, м), 8,19 (1H, дд, J=8,1, 1,3 Гц).

Приклад 546

Одержання N-[[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]метил]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

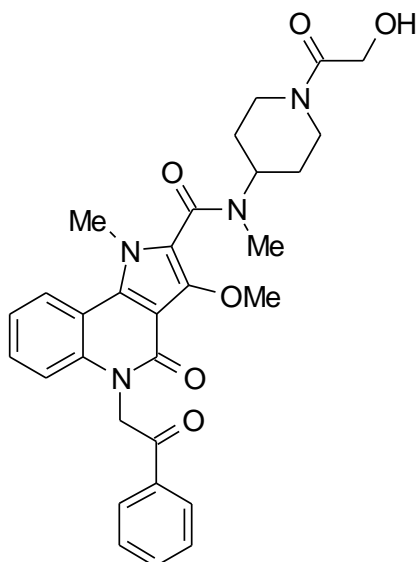


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 511, вказану в заголовку сполуку (77 мг, 41 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 544 (200 мг, 0,34 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (1,8 мл), ТГФ (3,6 мл) і етанолу (13 мл).

5 ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,99-1,26 (2H, м), 1,65-1,93 (3H, м), 2,57-2,71 (1H, м), 2,87-3,01 (1H, м), 3,18-3,27 (2H, м), 3,65-3,75 (1H, м), 3,98 (3H, с), 4,07 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 4,27-4,40 (4H, м), 4,41-4,50 (1H, м), 5,97 (2H, с), 7,25-7,42 (2H, м), 7,44-7,53 (1H, м), 7,59-7,68 (2H, м), 7,71-7,81 (1H, м), 8,07 (1H, т, $J=6,0$ Гц), 8,13-8,21 (2H, м), 8,37 (1H, дд, $J=8,3, 1,1$ Гц).

Приклад 547

10 Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-N, 1-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

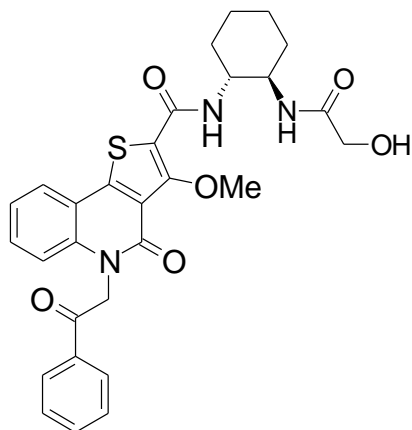


15 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 511, вказану в заголовку сполуку (117 мг, 62 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 545 (205 мг, 0,35 ммоль), 8N водного розчину гідроксиду натрію (1,8 мл), ТГФ (3,6 мл) і етанолу (13 мл).

20 ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,65-2,01 (4H, м), 2,78-2,92 (1H, м), 2,99-3,09 (3H, м), 3,12-3,27 (1H, м), 3,48-3,69 (2H, м), 3,99-4,04 (3H, м), 4,04-4,11 (3H, м), 4,14-4,30 (2H, м), 4,61-4,88 (2H, м), 5,89 (2H, с), 7,06 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,22-7,32 (1H, м), 7,35-7,44 (1H, м), 7,54 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 7,62-7,72 (1H, м), 8,11 (2H, д, $J=7,6$ Гц), 8,19 (1H, дд, $J=8,3, 1,3$ Гц).

Приклад 548

25 Одержання N-{транс-2-[(гідроксиацетил)аміно]циклогексил}-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

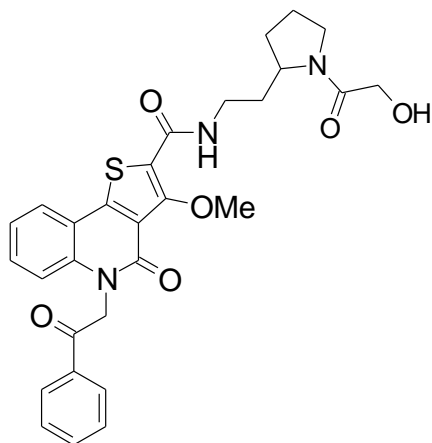


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 508, вказану в заголовку сполуку (88 мг, 58 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Прикладу 530 (150 мг, 0,26 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,20-1,50 (6H, м), 1,70 (2H, ш с), 1,87 (1H, д, J=11,1 Гц), 2,05 (1H, д, J=9,6 Гц), 3,72-3,94 (7H, м), 4,31 (3H, с), 5,48 (1H, т, J=5,7 Гц), 5,97 (2H, с), 7,28-7,39 (2H, м), 7,47 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,61-7,67 (3H, м), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,83 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,15-8,18 (2H, м), 8,137 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 549

Одержання N-{2-[1-(гідроксиацетил)піролідин-2-іл]етил}-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

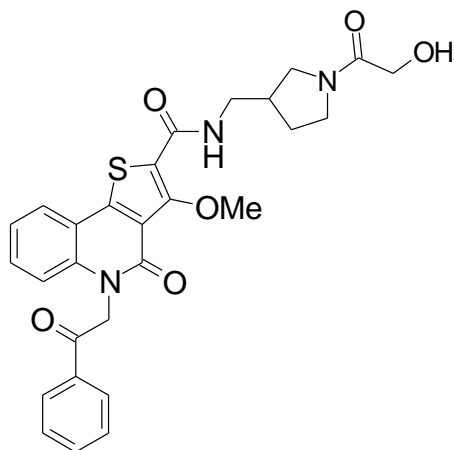


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 508, вказану в заголовку сполуку (70 мг, 51 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Прикладу 528 (150 мг, 0,25 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,50-2,00 (7H, м), 3,00-3,15 (1H, м), 3,30-3,45 (1H, м), 3,55-3,70 (1H, м), 4,02-4,25 (7H, м), 4,52 (1H, т, J=5,3 Гц), 6,00 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,56-7,67 (2H, м), 7,77 (1H, т, J=7,2 Гц), 8,05 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,18 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,46 (1H, т, J=5,3 Гц).

Приклад 550

Одержання N-{[1-(гідроксиацетил)піролідин-3-іл]метил}-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



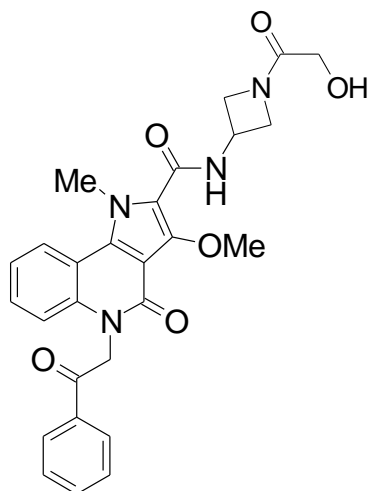
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 508, вказану в заголовку сполуку (31 мг, 29 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Прикладу 529 (120 мг, 0,20 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,58-1,76 (1H, м), 1,90-2,10 (1H, м), 2,50-2,65 (1H, м), 3,11-3,17 (1H, м), 3,30-3,65 (5H, м), 3,99 (2H, д, J=4,2 Гц), 4,03 (3H, д, J=0,9 Гц), 4,46 (1H, т, J=4,8 Гц),

6,00 (2H, c), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,56-7,67 (3H, м), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,05 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,18 (3H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 551

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)азетидин-3-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

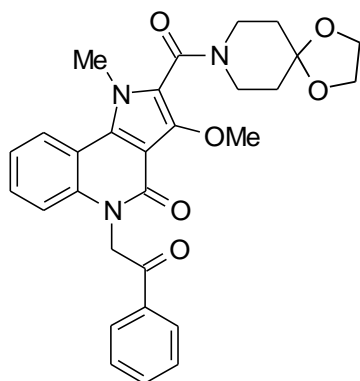


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 508, вказану в заголовку сполуку (58 мг, 64 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Прикладу 531 (100 мг, 0,18 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,28-3,44 (2H, м), 3,84-3,86 (5H, тм), 4,22 (1H, т, J=6,3 Гц), 4,36 (3H, c), 4,39-4,43 (2H, м), 5,55 (1H, т, J=5,7 Гц), 5,96 (2H, c), 7,30-7,40 (2H, м), 7,48 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,90 (1H, т, J=6,2 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,40 (1H, дд, J=8,1, 0,9 Гц).

Приклад 552

Одержання 2-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дец-8-илкарбоніл)-3-метокси-1-метил-5-(2-оксо-2-фенілетил)-1,5-дигідро-4H-піроло[3,2-c]хінолін-4-ону



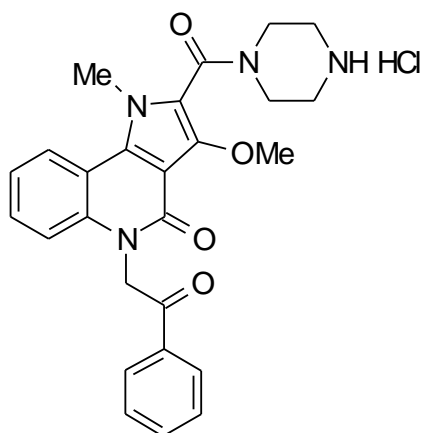
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (279 мг, 60 %) у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (350 мг, 0,90 ммоль), 1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декану (154 мг, 1,1 ммоль), НОВт (146 мг, 1,1 ммоль), WSCD (206 мг, 1,1 ммоль) і ДМФ (10 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,72-1,88 (4H, м), 3,64-3,77 (2H, м), 3,82-3,96 (2H, м), 3,98-4,02 (4H, м), 4,03 (3H, c), 4,09 (3H, c), 5,89 (2H, ш c), 7,01-7,10 (1H, м), 7,19-7,30 (1H, м), 7,34-7,42 (1H, м), 7,49-7,58 (2H, м), 7,61-7,69 (1H, м), 8,06-8,14 (2H, м), 8,19 (1H, дд, J=8,3, 1,3 Гц).

Приклад 553

Одержання 3-метокси-1-метил-5-(2-оксо-2-фенілетил)-2-(піперазин-1-ілкарбоніл)-1,5-дигідро-4H-піроло[3,2-c]хінолін-4-ону гідрохлориду

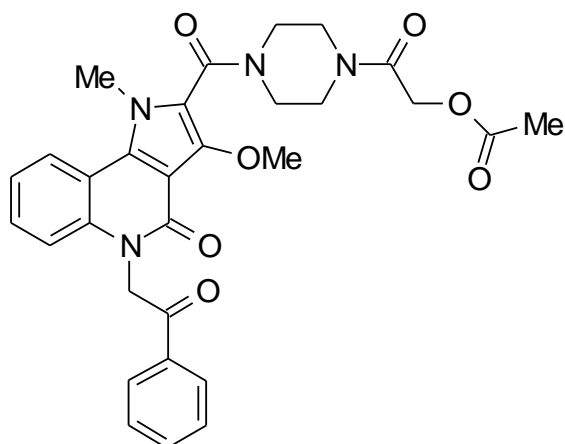


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 542, вказану в заголовку сполуку (478 мг, 95 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Прикладу 680 (571 мг, 1,0 ммоль), 4N розчину хлорводневої кислоти в етилацетаті (11 мл), етилацетату (8,0 мл) і метанолу (8,0 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,07-3,27 (4H, м), 3,65-3,78 (2H, м), 3,81-3,96 (5H, м), 4,05 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,24-7,52 (3H, м), 7,57-7,68 (2H, м), 7,71-7,81 (1H, м), 8,08-8,24 (2H, м), 8,35 (1H, дд, J=8,2, 1,0 Гц), 9,20 (2H, ш с).

Приклад 554

Одержання 2-(4-{{3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл}карбоніл}піперазин-1-іл)-2-оксоетилацетату

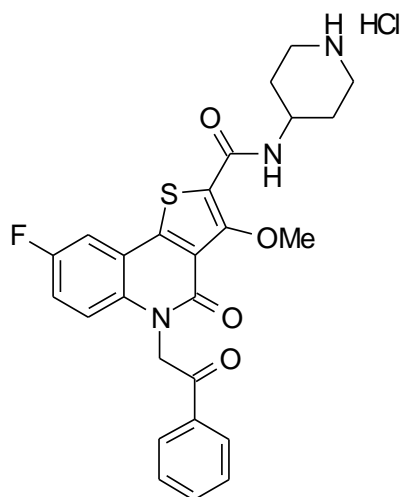


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 544, вказану в заголовку сполуку (34 мг, 10 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 553 (300 мг, 0,61 ммоль), ацетоксіяцетилхлориду (0,081 мл, 0,76 ммоль), триетиламіну (0,23 мл, 1,7 ммоль) і ТГФ (13 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,09 (3H, с), 3,43-3,79 (8H, м), 3,91 (3H, с), 4,03 (3H, с), 4,76-4,88 (2H, м), 5,98 (2H, с), 7,25-7,51 (3H, м), 7,59-7,68 (2H, м), 7,71-7,80 (1H, м), 8,13-8,22 (2H, м), 8,30-8,38 (1H, м).

Приклад 555

Одержання 8-фтор-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

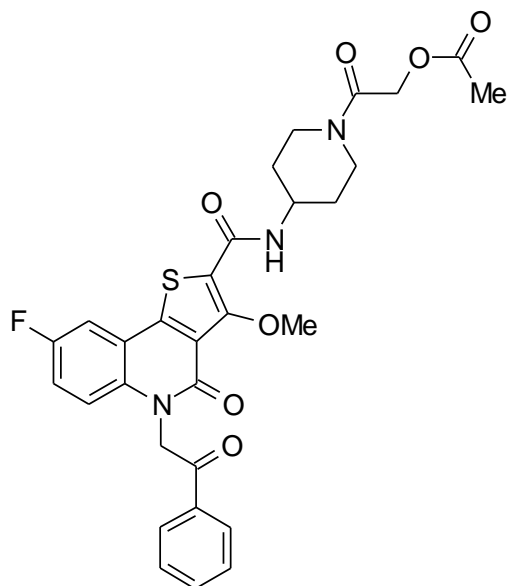


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 542, вказану в заголовку сполуку (335 мг, 83 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 673 (452 мг, 0,76 ммоль), 4N розчину гідрохлориду в етилацетаті (6,0 мл), ТГФ (4,0 мл) і метанолу (4,0 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,70-1,91 (2H, м), 1,95-2,12 (2H, м), 2,93-3,13 (2H, м), 3,19-3,52 (2H, м), 3,95-4,22 (4H, м), 6,00 (2H, с), 7,41-7,52 (1H, м), 7,53-7,71 (3H, м), 7,72-7,84 (1H, м), 7,86-8,03 (2H, м), 8,11-8,25 (2H, м), 8,63 (2H, ш с).

Приклад 556

Одержання 2-[4-({[8-фтор-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату

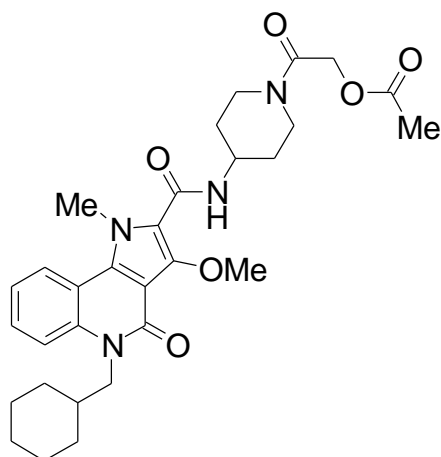


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 544, вказану в заголовку сполуку (161 мг, 80 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 555 (180 мг, 0,34 ммоль), ацетоксіяцетилхлориду (0,046 мл, 0,42 ммоль), триетиламіну (0,13 мл, 0,93 ммоль) і ТГФ (7,5 мл).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,45-1,64 (2H, м), 2,01-2,26 (5H, м), 2,89-3,05 (1H, м), 3,15-3,34 (1H, м), 3,60-3,77 (1H, м), 4,15 (3H, с), 4,20-4,34 (1H, м), 4,41-4,54 (1H, м), 4,67-4,84 (2H, м), 5,85 (2H, с), 6,95-7,04 (1H, м), 7,16-7,24 (1H, м), 7,51-7,62 (4H, м), 7,64-7,74 (1H, м), 8,06-8,14 (2H, м).

Приклад 557

Одержання 2-[4-({[5-(циклогексилметил)-3-метокси-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату

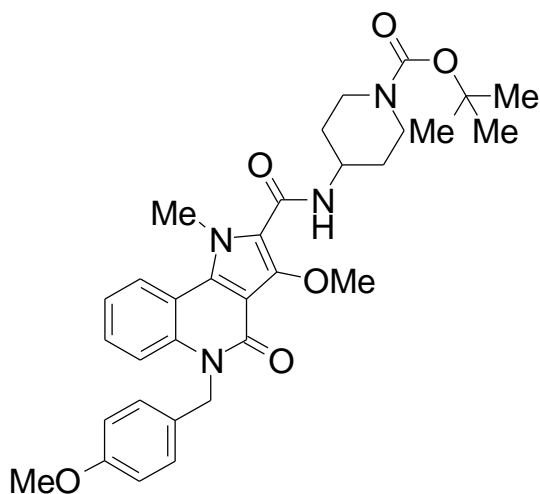


Суміш сполуки Прикладу 672 (110 мг, 0,24 ммоль), бромметилциклогексану (108 мг, 0,60 ммоль), карбонату калію (72 мг, 0,60 ммоль) і ДМФ (3 мл) перемішували при 80 °С протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат: етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (34 мг, 16 %) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,05-1,20 (5H, м), 1,35-2,00 (9H, м), 2,09 (3H, с), 2,90 (1H, т, J=11,4 Гц), 3,19 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,70 (1H, д, J=13,5 Гц), 3,97 (3H, с), 4,10-4,40 (8H, м), 4,80 (2H, д, J=2,1 Гц), 7,30 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,54-7,62 (2H, м), 7,96 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,32 (1H, д, J=7,8 Гц).

Приклад 558

Одержання трет-бутил 4-((3-метокси-5-(4-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилату

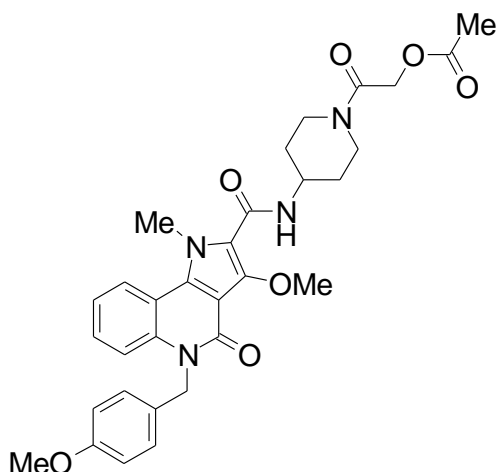


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (6,09 г, 74 %) у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 107 (5,65 г, 14,4 ммоль) і 1-Вос-4-амінопіперидину (5,77 г, 28,80 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,32-1,53 (11H, м), 1,85 (2H, д, J=10,2 Гц), 2,85-3,10 (2H, м), 3,69 (3H, с), 3,88 (2H, д, J=13,2 Гц), 3,95-4,05 (4H, м), 4,27 (3H, с), 5,52 (2H, ш с), 6,85 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,14 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,27 (1H, т, J=7,1 Гц), 7,41-7,48 (2H, м), 7,96 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,32 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 559

Одержання 2-[4-((3-метокси-5-(4-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл)аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату

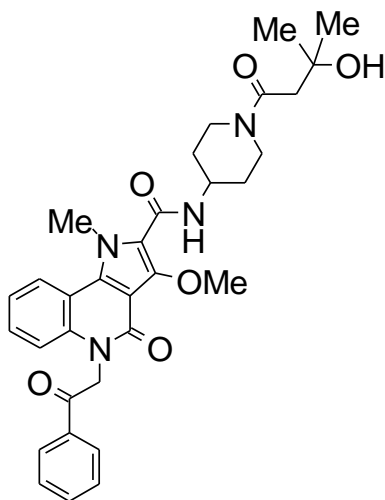


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 123, вказану в заголовку сполуку (360 мг, 73 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 681 (440 мг, 0,87 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35-1,65 (2H, м), 1,72-1,95 (2H, м), 2,09 (3H, с), 2,91 (1H, т, J=11,7 Гц), 3,20 (1H, т, J=12,0 Гц), 3,58-3,75 (4H, м), 4,00-4,20 (5H, м), 4,27 (3H, с), 4,80 (2H, д, J=2,4 Гц), 5,40-5,60 (2H, ш), 6,86 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,14 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,27 (1H, тд, J=7,1, 2,1 Гц), 7,41-7,49 (2H, м), 8,00 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,33 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 560

Одержання N-[1-(3-гідрокси-3-метилбутаноїл)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

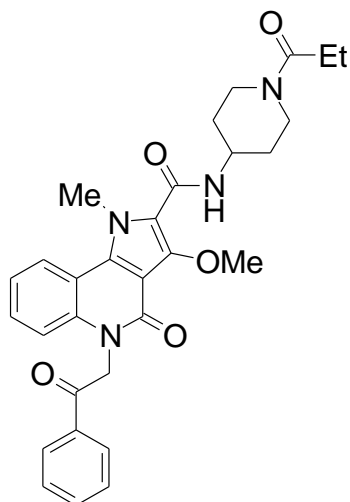


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 518, вказану в заголовку сполуку (109 мг, 60 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 77 (150 мг, 0,317 ммоль) і 3-гідрокси-3-метилбутанової кислоти (45,0 мг, 0,381 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,18 (6H, с), 1,33-1,63 (2H, м), 1,79-1,97 (2H, м), 2,43-2,52 (2H, м), 2,81-2,96 (1H, м), 3,14-3,29 (1H, м), 3,90-4,00 (4H, м), 4,02-4,16 (1H, м), 4,22-4,36 (4H, м), 4,89 (1H, с), 5,97 (2H, с), 7,26-7,41 (2H, м), 7,48 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,72-7,81 (1H, м), 7,95 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,17 (2H, д, J=7,7 Гц), 8,37 (1H, д, J=8,3 Гц).

Приклад 561

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(1-пропаноїлпіперидин-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

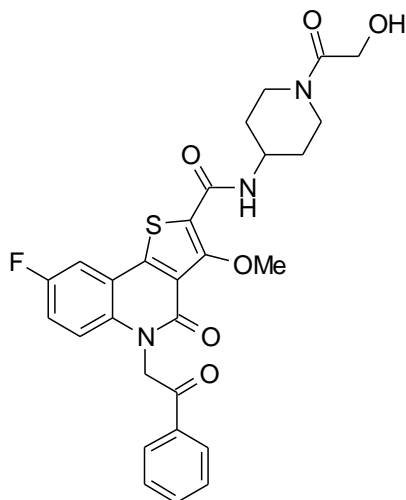


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 123, вказану в заголовку сполуку (90,2, 81 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Прикладу 77 (100 мг, 0,212 ммоль) і пропіонілхлориду (20,2 мкл, 0,233 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,00 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,31-1,61 (2H, м), 1,77-1,96 (2H, м), 2,34 (2H, к, J=7,4 Гц), 2,77-2,92 (1H, м), 3,10-3,25 (1H, м), 3,76-3,88 (1H, м), 3,97 (3H, с), 4,01-4,14 (1H, м), 4,19-4,29 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,26-7,41 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,63 (2H, т, J=7,6 Гц), 7,71-7,81 (1H, м), 7,94 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,12-8,22 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 562

Одержання 8-фтор-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

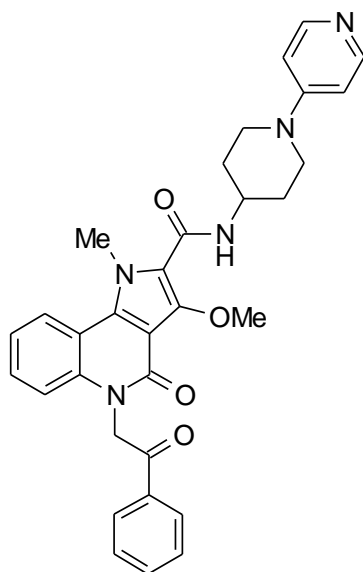


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 511, вказану в заголовку сполуку (59 мг, 39 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Прикладу 556 (164 мг, 0,28 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,42-1,63 (2H, м), 2,08-2,25 (2H, м), 2,97-3,26 (2H, м), 3,47-3,59 (1H, м), 3,62 (1H, т, J=4,2 Гц), 4,14 (3H, с), 4,20 (2H, д, J=4,0 Гц), 4,23-4,34 (1H, м), 4,45-4,58 (1H, м), 5,85 (2H, с), 6,94-7,04 (1H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,50-7,63 (4H, м), 7,64-7,77 (1H, м), 8,04-8,15 (2H, м).

Приклад 563

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(1-піридин-4-ілпіперидин-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

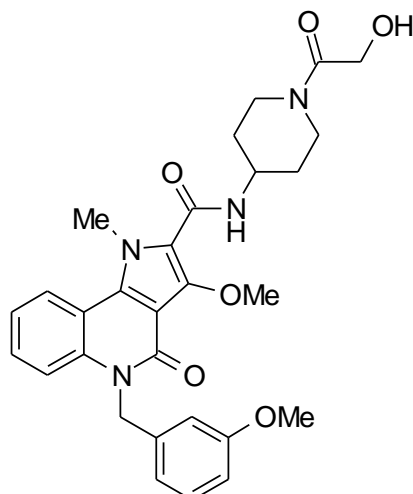


До розчину сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,51 ммоль), 1-піридин-4-ілпіперидин-4-аміну гідрохлориду (128 мг, 0,51 ммоль) і HOBt (83 мг, 0,61 ммоль) у ДМФ (5,0 мл) додавали WSCD (118 мг, 0,61 ммоль) і триетиламін (0,23 мл, 1,6 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 67 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим сольовим розчином і екстрагували 4 рази етилацетатом. Екстракти об'єднували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/гексан=40/60-00/0) і перекристалізовували з ТГФ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (121 мг, 43 %) у вигляді твердої речовини блідо-пурпурового кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,52-1,68 (2H, м), 1,87-1,98 (2H, м), 3,08 (2H, м), 3,89 (2H, м), 3,95 (3H, с), 4,04-4,17 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 6,85 (2H, д, J=6,4 Гц), 7,26-7,41 (2H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,63 (2H, м), 7,71-7,80 (1H, м), 7,98 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,10-8,21 (4H, м), 8,37 (1H, д, J=7,4 Гц).

Приклад 564

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-5-(3-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду



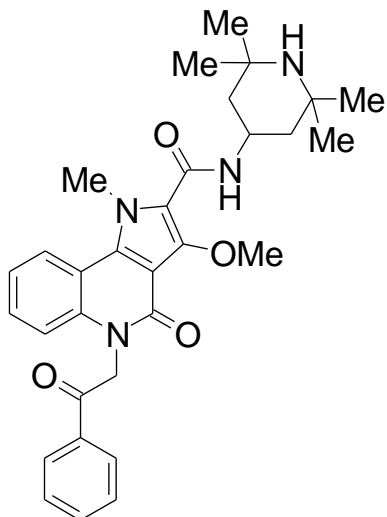
Суміш сполуки Прикладу 672 (110 мг, 0,24 ммоль), 3-метоксибензилхлориду (150 мг, 0,96 ммоль), карбонату калію (55 мг, 0,40 ммоль) і ДМФ (5 мл) перемішували при 80 °C протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додавали 2N водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували

етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат: етилацетат - етилацетат/метанол=10/1) і повторно осаджували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (14 мг, 10 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,40-1,65 (2H, м), 1,90 (2H, д, J=10,2 Гц), 2,93 (1H, т, J=10,2 Гц), 3,19 (1H, т, J=14,3 Гц), 3,60-3,70 (4H, м), 4,00-4,04 (4H, м), 4,04-4,10 (2H, м), 4,30-4,36 (4H, м), 4,52 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,58 (2H, ш с), 6,69 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,79 (2H, д, J=6,3 Гц), 7,20 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,28 (1H, т, J=6,3 Гц), 7,34-7,48 (2H, м), 7,89 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,34 (1H, д, J=8,4 Гц).

Приклад 565

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

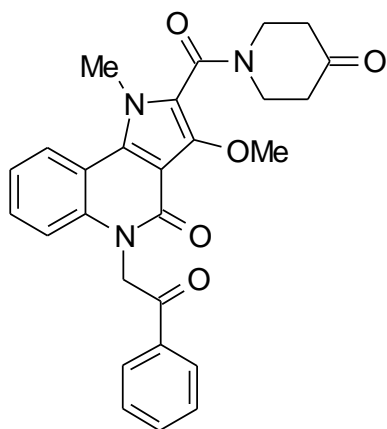


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (410 мг, 76 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (400 мг, 1,02 ммоль) і 4-аміно-2,2,6,6-тетраметилпіперидину (320 мг, 2,04 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,86-1,24 (14H, м), 1,78 (2H, дд, J=12,6, 2,4 Гц), 3,96 (3H, с), 4,28-4,31 (4H, м), 5,97 (2H, с), 7,29-7,47 (3H, м), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (2H, т, J=6,9 Гц), 8,17 (2H, д, J=7,5 Гц), 8,37 (1H, д, J=8,4 Гц).

Приклад 566

Одержання 3-метокси-1-метил-5-(2-оксо-2-фенілетил)-2-[(4-оксопіперидин-1-іл)карбоніл]-1,5-дигідро-4H-піроло[3,2-c]хінолін-4-ону



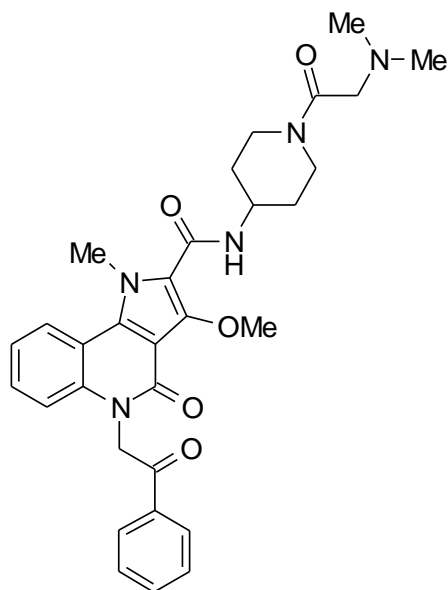
Розчин сполуки Прикладу 552 (285 мг, 0,55 ммоль) і 5N хлорводневої кислоти (3,0 мл) у ТГФ (6,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 5N хлорводневу кислоту (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали

5N хлорводневу кислоту (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин, і концентрували при пониженому тиску. Залишок підлговували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і двічі екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали водою і перекристалізовували з метанол-діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (123 мг, 47 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,78-1,93 (3H, м), 1,95-1,99 (1H, м), 3,58-3,73 (2H, м), 3,79-3,94 (2H, м), 4,03 (3H, с), 4,07-4,11 (3H, м), 5,90 (2H, с), 7,02-7,11 (1H, м), 7,19-7,30 (1H, м), 7,34-7,43 (1H, м), 7,49-7,58 (2H, м), 7,61-7,70 (1H, м), 8,07-8,14 (2H, м), 8,16-8,26 (1H, м).

Приклад 567

Одержання N-[1-(N, N-диметилгліцил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

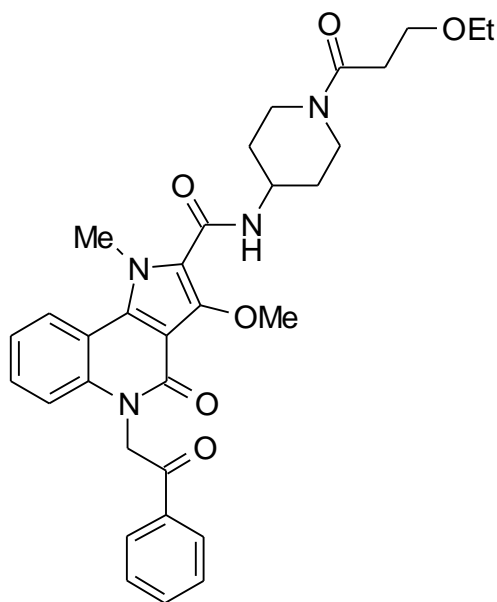


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (125 мг, 57 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-пурпурового кольору із сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,39 ммоль) і N, N-диметилгліцину (49 мг, 0,47 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,40-1,64 (2H, м), 1,99-2,17 (2H, м), 2,31 (6H, с), 2,90-3,05 (1H, м), 3,08-3,21 (2H, м), 3,22-3,36 (1H, м), 3,99-4,11 (1H, м), 4,14 (3H, с), 4,18-4,29 (1H, м), 4,36-4,45 (1H, м), 4,47 (3H, с), 5,88 (2H, д, J=4,2 Гц), 7,05 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,20-7,32 (1H, м), 7,37-7,46 (1H, м), 7,50-7,59 (2H, м), 7,62-7,73 (2H, м), 8,06-8,16 (2H, м), 8,26 (1H, дд, J=8,3, 1,3 Гц).

Приклад 568

Одержання N-[1-(3-етоксипропаноїл)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

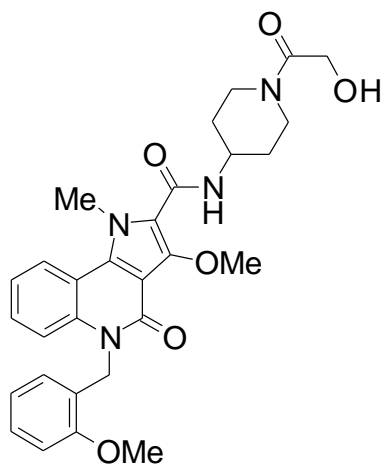


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (159 мг, 70 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-пурпурового кольору із сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,39 ммоль) і 3-етоксипропанової кислоти (56 мг, 0,47 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,09 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,36-1,60 (2H, м), 1,80-1,96 (2H, м), 2,54-2,63 (2H, м), 2,78-2,92 (1H, м), 3,13-3,26 (1H, м), 3,42 (2H, к, J=6,9 Гц), 3,59 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,81-3,91 (1H, м), 3,96 (3H, с), 4,02-4,14 (1H, м), 4,18-4,27 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,26-7,41 (2H, м), 7,44-7,53 (1H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,72-7,80 (1H, м), 7,94 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,12-8,21 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,3 Гц).

Приклад 569

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-5-(2-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

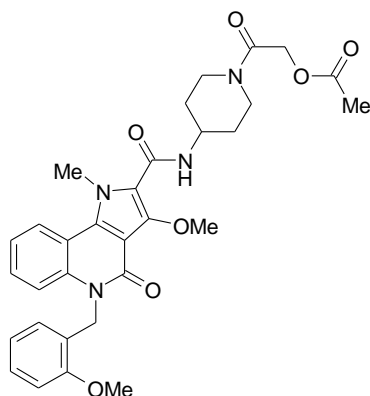


До розчину сполуки Прикладу 570 (40 мг, 0,07 ммоль) у ТГФ (1 мл)-метанол (1 мл) додавали 2N розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Шляхом перекристалізації з етилацетат-гексан одержували вказану в заголовку сполуку (30 мг, 80 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,50-1,60 (2H, м), 1,90 (2H, д, J=10,2 Гц), 2,93 (1H, т, J=12,5 Гц), 3,15 (1H, т, J=12,5 Гц), 3,67 (1H, д, J=13,2 Гц), 3,95 (3H, с), 4,00 (3H, с), 4,05-4,20 (3H, м), 4,20-4,30 (4H, м), 4,51 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,47 (2H, с), 6,50 (1H, д, J=7,5 Гц), 6,75 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,21-7,31 (3H, м), 7,44 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,97 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,36 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 570

Одержання 2-[4-({[3-метокси-5-(2-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату



5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 557, аморфну тверду речовину (90 мг) одержували із сполуки Прикладу 672 (120 мг, 0,24 ммоль), 2-метоксибензилхлориду (50 % розчину у дихлорметані; 0,1 мл, 0,79 ммоль) і карбонату калію (110 мг, 0,79 ммоль). Шляхом перекристалізації із етилацетат-діізопропіловий етер одержували вказану в заголовку сполуку (44 мг, 29 %) у вигляді білих кристалів.

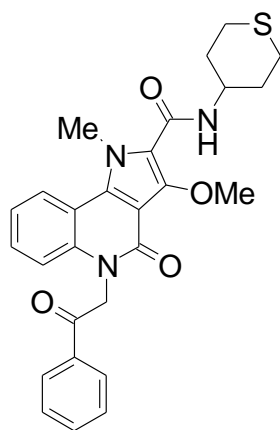
10

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,50-1,70 (2H, м), 2,07-2,28 (5H, м), 3,04 (1H, т, J=11,1 Гц), 3,29 (1H, т, J=11,1 Гц), 3,70 (1H, д, J=14,4 Гц), 3,99 (3H, с), 4,21-4,28 (4H, м), 4,40-4,56 (4H, м), 4,78 (2H, с), 5,62 (2H, ш с), 6,77 (2H, д, J=4,2 Гц), 6,95 (1H, д, J=10,8 Гц), 7,19-7,42 (4H, м), 7,77 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,25 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

15

Приклад 571

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (2,51 г, 90 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (2,22 г, 5,69 ммоль) і тетрагідротіопіран-4-іламіну (1,0 г, 8,53 ммоль).

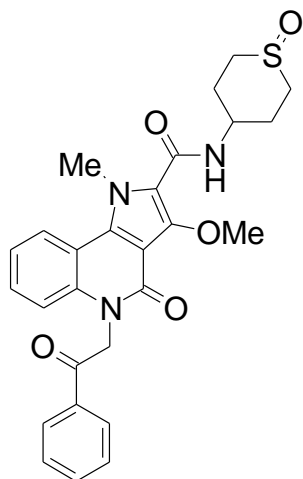
25

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,63-1,77 (2H, м), 1,99-2,17 (2H, м), 2,66-2,78 (4H, м), 3,87-3,97 (4H, м), 4,30 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,28-7,39 (2H, м), 7,47 (1H, тд, J=7,8, 1,2 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,97 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,16-8,18 (2H, м), 8,36 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 572

Одержання 3-метокси-1-метил-N-(1-оксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

30

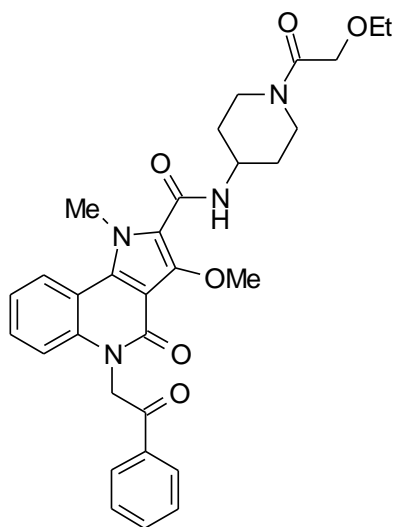


Розчин сполуки Прикладу 571 (200 мг, 0,41 ммоль) і mCPBA (що містить 70 % води; 106 мг, 0,43 ммоль) в етилацетаті (25 мл) перемішували при 0 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Шляхом перекристалізації залишку з етилацетат-гексан одержували вказану в заголовку сполуку (54 мг, 26 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,88 (2H, д, J=12,9 Гц), 2,20 (2H, к, J=12,7 Гц), 2,70-3,00 (4H, м), 3,97-4,06 (4H, м), 4,29 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,48 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,05 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,37 (1H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 573

Одержання N-[1-(етоксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

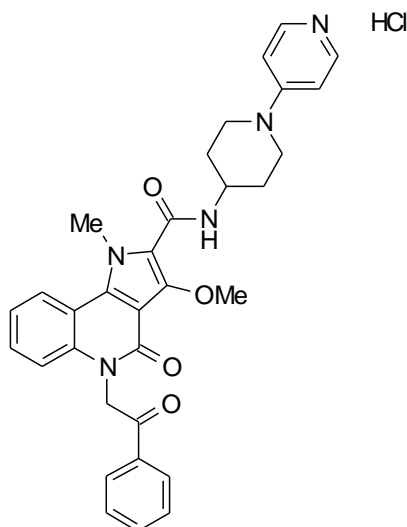


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (134 мг, 61 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,39 ммоль) і етоксіоцтової кислоти (0,045 мл, 0,47 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,14 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,35-1,64 (2H, м), 1,81-1,97 (2H, м), 2,81-2,95 (1H, м), 3,09-3,24 (1H, м), 3,42-3,55 (2H, м), 3,73-3,85 (1H, м), 3,96 (3H, с), 4,02-4,25 (4H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,26-7,41 (2H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,71-7,81 (1H, м), 7,95 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,12-8,22 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,2, 1,2 Гц).

Приклад 574

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(1-піридин-4-ілпіперидин-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

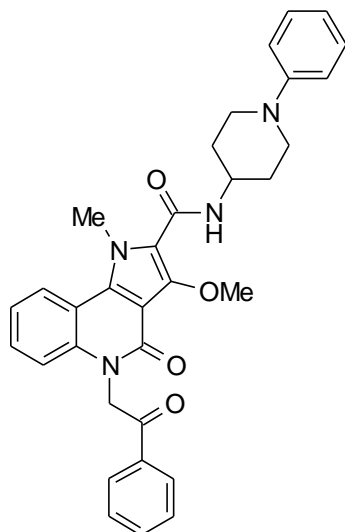


Розчин сполуки Прикладу 563 (250 мг, 0,46 ммоль) і 4N розчину гідрохлориду в етилацетаті (0,114 мл, 0,46 ммоль) у метанол (3,0 мл)-етилацетат (3,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок перекристалізовували з метанол-діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (45 мг, 17 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,54-1,74 (2H, м), 1,95-2,10 (2H, м), 3,36-3,48 (2H, м), 3,96 (3H, с), 4,11-4,36 (6H, м), 5,97 (2H, с), 7,17-7,27 (2H, м), 7,28-7,42 (2H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,58-7,69 (2H, м), 7,71-7,82 (1H, м), 8,00 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,12-8,19 (2H, м), 8,21-8,28 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 13,40 (1H, ш с).

Приклад 575

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(1-фенілпіперидин-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

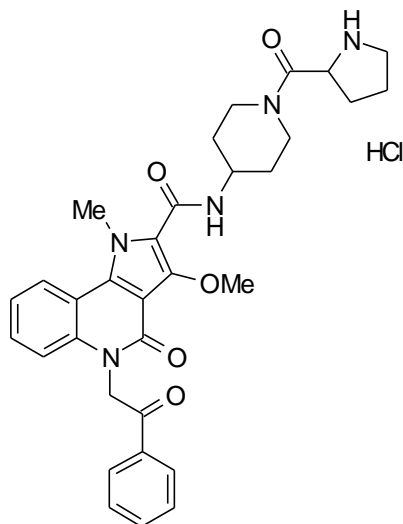


Розчин сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,42 ммоль), йодбензолу (0,50 мл), тріс(дипензиліденацетон)дипаладію (0) (38 мг, 0,042 ммоль), x-phos (40 мг, 0,085 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (102 мг, 1,1 ммоль) у трет-бутанолі (4,0 мл) перемішували при мікрохвильовому випромінюванні при 130 °C протягом 35 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/гексан=30/70-100/0) і перекристалізовували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (70 мг, 30 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,67-1,85 (2H, м), 2,09-2,25 (2H, м), 2,92-3,08 (2H, м), 3,53-3,69 (2H, м), 4,06-4,25 (4H, м), 4,48 (3H, с), 5,88 (2H, с), 6,82-6,92 (1H, м), 6,94-7,09 (3H, м), 7,20-7,32 (3H, м), 7,35-7,46 (1H, м), 7,49-7,59 (2H, м), 7,61-7,81 (2H, м), 8,03-8,16 (2H, м), 8,26 (1H, дд, J=8,3, 1,3 Гц).

5 Приклад 576

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(1-пролілпіперидин-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



10

До розчину сполуки Прикладу 77 (300 мг, 0,59 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбоніл)проліну (152 мг, 0,71 ммоль) і HOBT (96 мг, 0,71 ммоль) у ДМФ (7,5 мл) додавали WSCD (136 мг, 0,71 ммоль) і триетиламін (0,18 мл, 1,3 ммоль) при охолодженні на льоду, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/гексан=20/80-100/0). Одержану сполуку розчиняли у метанолі (4,5 мл), додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (4,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і перекристалізовували з метанол-діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (234 мг, 65 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

15

20

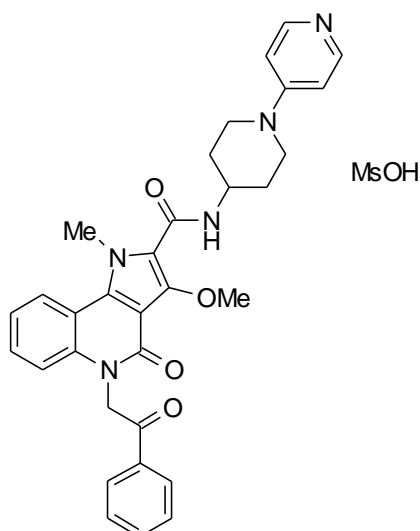
¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,37-1,69 (2H, м), 1,69-1,84 (1H, м), 1,84-2,05 (4H, м), 2,29-2,46 (1H, м), 2,91-3,27 (4H, м), 3,75-3,91 (1H, м), 3,97 (3H, д, J=1,5 Гц), 4,06-4,29 (2H, м), 4,32 (3H, д, J=3,2 Гц), 4,48-4,67 (1H, м), 5,97 (2H, с), 7,27-7,43 (2H, м), 7,44-7,54 (1H, м), 7,56-7,70 (2H, м), 7,70-7,83 (1H, м), 7,97 (1H, дд, J=11,8, 7,8 Гц), 8,08-8,26 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 8,93 (2H, ш с).

25

Приклад 577

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(1-піридин-4-ілпіперидин-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду метансульфонату

30

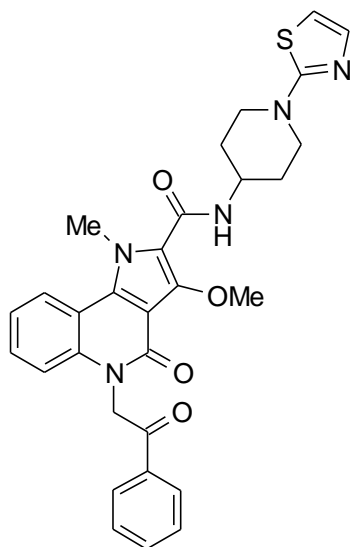


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 574, вказану в заголовку сполуку (142 мг, 36 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Прикладу 563 (333 мг, 0,61 ммоль), метансульфонової кислоти (0,041 мл, 0,64 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,55-1,73 (2H, м), 1,96-2,09 (2H, м), 2,30 (3H, с), 3,36-3,49 (2H, м), 3,96 (3H, с), 4,14-4,37 (6H, м), 5,97 (2H, с), 7,17-7,27 (2H, м), 7,28-7,42 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,57-7,68 (2H, м), 7,71-7,81 (1H, м), 8,00 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,11-8,19 (2H, м), 8,21-8,28 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,2, 1,2 Гц), 13,22 (1H, ш с).

Приклад 578

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-[1-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл]-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

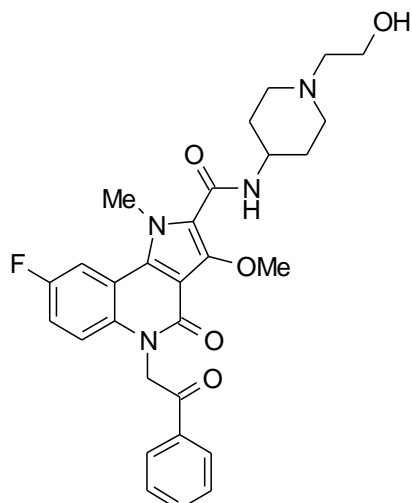


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (152 мг, 53 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,51 ммоль) і 1-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-аміну гідрохлориду (124 мг, 0,56 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,58-1,79 (2H, м), 1,90-2,04 (2H, м), 3,15-3,28 (2H, м), 3,81-3,92 (2H, м), 3,96 (3H, с), 4,03-4,18 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,16 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,27-7,41 (2H, м), 7,44-7,52 (1H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,70-7,82 (1H, м), 8,00 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,10-8,23 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,3 Гц).

Приклад 579

Одержання 8-фтор-N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

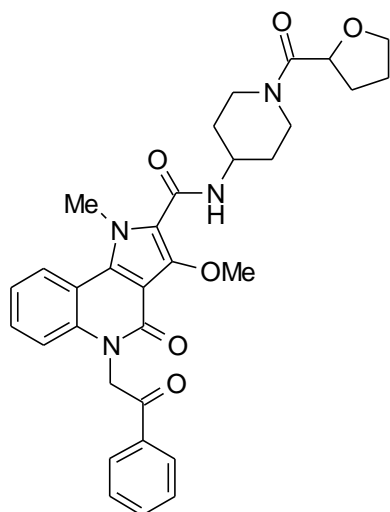


Розчин сполуки Прикладу 675 (300 мг, 0,57 ммоль), карбонату калію (629 мг, 4,6 ммоль) і
 5 триетиламіну (0,11 мл, 0,76 ммоль) у ДМФ (13 мл) перемішували при 100 °С протягом 5 хвилин і
 додавали 2-брометанол (0,16 мл, 2,3 ммоль). Після перемішування при 100 °С протягом 1,5
 годин, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Реакційну суміш розбавляли
 водою і екстрагували 3 рази етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим
 10 сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску.
 Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносілікагелі (елюат;
 метанол/етилацетат=0/100-5/95) і перекристалізовували з ТГФ-діетиловий етер, одержуючи
 вказану в заголовку сполуку (205 мг, 51 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,47-1,67 (2H, м), 1,75-1,89 (2H, м), 2,08-2,25 (2H, м), 2,40 (2H,
 т, J=6,3 Гц), 2,70-2,86 (2H, м), 3,49 (2H, к, J=6,1 Гц), 3,74-3,89 (1H, м), 3,97 (3H, с), 4,31 (3H, с),
 15 4,38 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,97 (2H, с), 7,28-7,40 (1H, м), 7,40-7,49 (1H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,71-7,82
 (1H, м), 7,92 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,05-8,23 (3H, м).

Приклад 580

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-[1-(тетрагідрофуран-2-
 ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду
 20



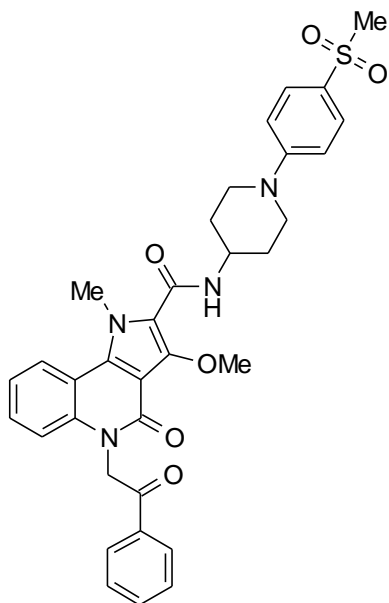
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку
 (41 мг, 17 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного
 25 Прикладу 77 (200 мг, 0,42 ммоль) і тетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (0,049 мл, 0,51
 ммоль).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,34-1,63 (2H, м), 1,74-1,95 (4H, м), 1,96-2,12 (2H, м), 2,78-
 2,97 (1H, м), 3,09-3,28 (1H, м), 3,68-3,86 (2H, м), 3,88-4,02 (4H, м), 4,03-4,27 (2H, м), 4,28-4,35

(3H, м), 4,68 (1H, дд, J=7,4, 5,9 Гц), 5,97 (2H, с), 7,26-7,41 (2H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,71-7,81 (1H, м), 7,89-8,03 (1H, м), 8,12-8,22 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 581

Одержання 3-метокси-1-метил-N-{1-[4-(метилсульфоніл)феніл]піперидин-4-іл}-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

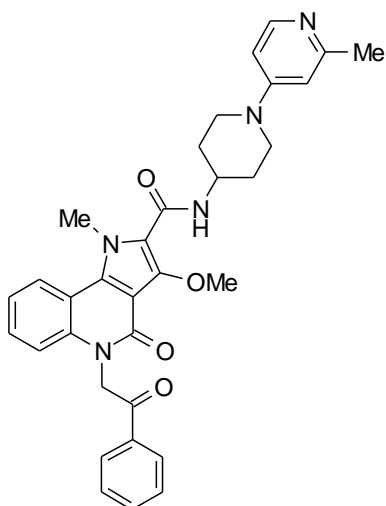


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 575, вказану в заголовку сполуку (28 мг, 8,0 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 77 (260 мг, 0,55 ммоль) і 1-бром-4-(метилсульфоніл)бензолу (259 мг, 1,1 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,54-1,72 (2H, м), 1,88-2,04 (2H, м), 3,05-3,20 (5H, м), 3,85-3,99 (5H, м), 4,04-4,22 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,06-7,17 (2H, м), 7,26-7,41 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,57-7,71 (4H, м), 7,72-7,82 (1H, м), 7,99 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,14-8,23 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,1, 1,1 Гц).

Приклад 582

Одержання 3-метокси-1-метил-N-[1-(2-метилпіридин-4-іл)піперидин-4-іл]-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



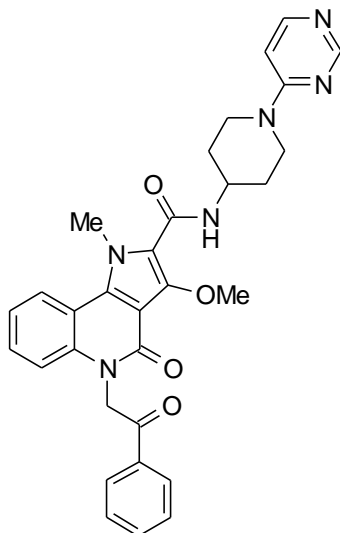
20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 575, вказану в заголовку сполуку (51 мг, 14 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 77 (300 мг, 0,64 ммоль) і 4-бром-2-метилпіридину (0,15 мл, 1,3 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,48-1,68 (2H, м), 1,84-1,98 (2H, м), 2,32 (3H, с), 2,95-3,14 (2H, м), 3,80-3,91 (2H, м), 3,95 (3H, с), 4,02-4,18 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 6,62-6,70 (1H, м), 6,71-6,75 (1H, м), 7,24-7,41 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,58-7,67 (2H, м), 7,70-7,81 (1H, м), 7,92-8,06 (2H, м), 8,12-8,22 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

5 Приклад 583

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(1-піримідин-4-ілпіперидин-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду



10

Розчин сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,42 ммоль), 4-хлорпіримідину (58 мг, 0,51 ммоль) і триетиламіну (0,12 мл, 0,85 ммоль) у 2-пропанолі (4,0 мл) нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 23 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і двічі екстрагували, використовуючи суміш розчинників етилацетат-метанол. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/метанол=0/100-5/95) і перекристалізовували з ТГФ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (97 мг, 42 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

15

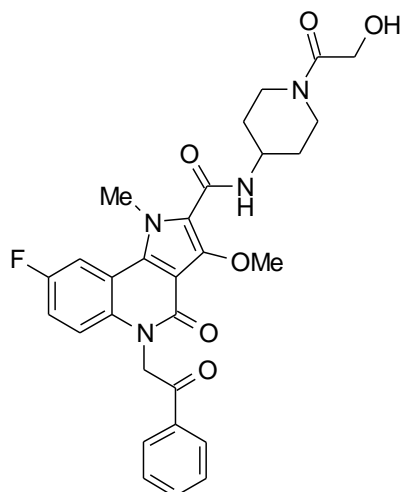
¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,44-1,65 (2H, м), 1,88-2,02 (2H, м), 3,10-3,24 (2H, м), 3,95 (3H, с), 4,08-4,23 (1H, м), 4,25-4,39 (5H, м), 5,97 (2H, с), 6,88 (1H, дд, J=6,4, 1,1 Гц), 7,26-7,41 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,72-7,81 (1H, м), 7,97 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,11-8,23 (3H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 8,49 (1H, с).

20

Приклад 584

Одержання 8-фтор-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

25

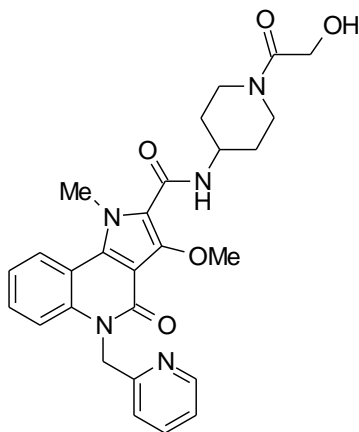


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 511, вказану в заголовку сполуку (103 мг, 38 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 676 (293 мг, 0,50 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,36-1,63 (2H, м), 1,81-1,96 (2H, м), 2,84-2,99 (1H, м), 3,06-3,20 (1H, м), 3,61-3,74 (1H, м), 3,95 (3H, с), 4,03-4,15 (3H, м), 4,17-4,27 (1H, м), 4,30 (3H, с), 4,52 (1H, т, J=5,5 Гц), 5,97 (2H, с), 7,30-7,40 (1H, м), 7,41-7,49 (1H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,71-7,80 (1H, м), 8,01 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,07-8,21 (3H, м).

Приклад 585

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



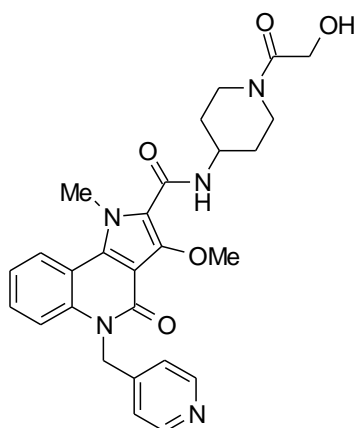
До суспензії сполуки Прикладу 672 (300 мг, 0,66 ммоль) у ДМФ (5 мл) додавали гідрид натрію (60 % у маслі; 79 мг, 1,98 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До суміші додавали 2-хлорметилпіридину гідрохлорид (238 мг, 1,46 ммоль) і суміш перемішували при 60 °C протягом 16 годин. Після охолодження, реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат), одержуючи 2-[4-([3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетат (60 мг).

До розчину 2-[4-([3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(піридин-2-ілметил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату (60 мг) у ТГФ (2 мл)-метанол (2 мл) додавали 2N розчин гідроксиду натрію (2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Шляхом перекристалізації із етилацетат-діізопропіловий етер одержували вказану в заголовку сполуку (25 мг, 45 %) у вигляді бежевих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,40-1,60 (2H, м), 1,90 (2H, д, J=11,4 Гц), 2,93 (1H, т, J=11,2 Гц), 3,15 (1H, т, J=11,9 Гц), 3,67 (1H, д, J=13,8 Гц), 4,01-4,29 (10H, м), 4,52 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,66 (2H, с), 7,11 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,24-7,31 (2H, м), 7,40-7,44 (2H, м), 7,71 (1H, тд, J=7,5, 1,8 Гц), 7,97 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,34 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,49-8,51 (1H, м).

Приклад 586

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(піридин-4-ілметил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

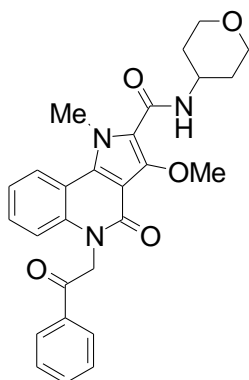


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 585, вказану в заголовку сполуку (14 мг, 5 %) одержували у вигляді бежевих кристалів із сполуки Прикладу 672 (300 мг, 0,66 ммоль) і 4-хлорметилпіридину гідрохлориду (130 мг, 0,80 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35-1,60 (2H, м), 1,90 (2H, д, J=11,4 Гц), 2,93 (1H, т, J=12,4 Гц), 3,14 (1H, т, J=14,2 Гц), 3,60-3,75 (1H, м), 4,10-4,29 (10H, м), 4,45-4,60 (1H, ш), 5,63 (2H, с), 7,16 (2H, д, J=5,1 Гц), 7,28-7,36 (2H, м), 7,46 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,99 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,36 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,48 (2H, д, J=4,8 Гц).

Приклад 587

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

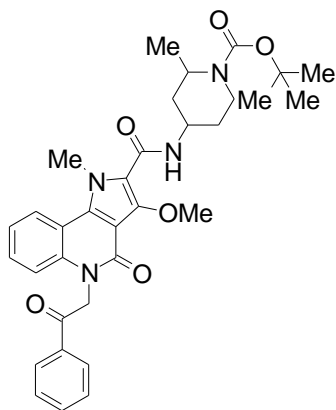


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (204 мг, 84 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,51 ммоль) і 4-амінотетрагідропірану (62 мг, 0,61 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,59 (2H, к, J=10,0 Гц), 1,84 (2H, д, J=13,5 Гц), 3,44 (2H, т, J=11,0 Гц), 3,86 (2H, д, J=11,4 Гц), 3,97 (3H, с), 4,00-4,10 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,29-7,39 (2H, м), 7,48 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,1 Гц), 7,96 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,17 (2H, д, J=7,5 Гц), 8,37 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 588

Одержання трет-бутил 4-({[3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)-2-метилпіперидин-1-карбоксилату

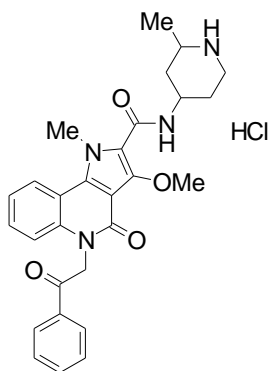


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (220 мг, 75 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,51 ммоль) і 1-Вос-4-аміно-2-метилпіперидину (131 мг, 0,61 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,24 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,41 (9H, с), 1,65-1,95 (4H, м), 3,13 (1H, т, J=10,7 Гц), 3,73 (1H, д, J=13,2 Гц), 4,02 (3H, с), 4,10-4,20 (2H, м), 4,35 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,30-7,41 (2H, м), 7,48 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,02 (1H, д, J=6,6 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,38 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 589

Одержання 3-метокси-1-метил-N-(2-метилпіперидин-4-іл)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

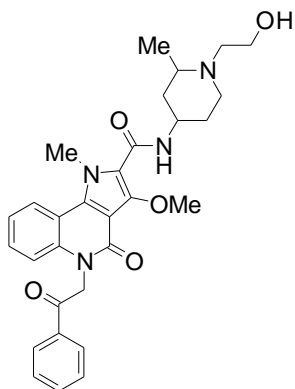


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 61, вказану в заголовку сполуку (163 мг, 100 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Прикладу 588 (200 мг, 0,34 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,26 (3H, д, J=6,3 Гц), 1,45-1,90 (3H, м), 2,08 (2H, т, J=14,1 Гц), 3,04 (1H, т, J=11,9 Гц), 3,96 (3H, с), 4,04-4,14 (1H, м), 4,28 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,29-7,40 (2H, м), 7,48 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,09 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,37 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,50-8,90 (2H, ш).

Приклад 590

Одержання N-[1-(2-гідроксиетил)-2-метилпіперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

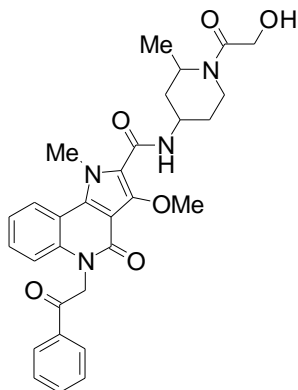


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 79, вказану в заголовку сполуку (25 мг, 36 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Прикладу 589 (70 мг, 0,13 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,06 (3H, д, J=6,3 Гц), 1,23 (1H, к, J=11,6 Гц), 1,40-1,60 (1H, м), 1,85 (2H, д, J=10,8 Гц), 2,21-2,32 (3H, м), 2,74-2,83 (1H, м), 2,96 (1H, т, J=12,3 Гц), 3,45-3,51 (2H, м), 3,70-3,90 (1H, м), 3,98 (3H, с), 4,30-4,38 (4H, м), 5,97 (2H, с), 7,29-7,45 (2H, м), 7,48 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,74-7,84 (2H, м), 8,17 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,37 (1H, д, J=8,4 Гц).

Приклад 591

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)-2-метилпіперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

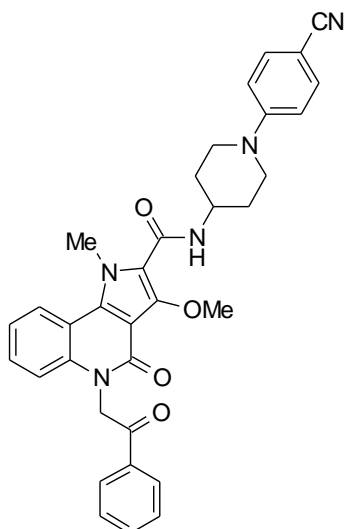


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 130, вказану в заголовку сполуку (35 мг, 40 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Прикладу 589 (80 мг, 0,15 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,28 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,70-1,95 (4H, м), 3,10-3,25 (1H, м), 4,03-4,15 (7H, м), 4,30-4,34 (4H, м), 4,50 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,98 (2H, с), 7,30-7,41 (2H, м), 7,49 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,2 Гц), 8,07 (1H, д, J=6,6 Гц), 8,17 (2H, д, J=7,2 Гц), 8,38 (1H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 592

Одержання N-[1-(4-ціанофеніл)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

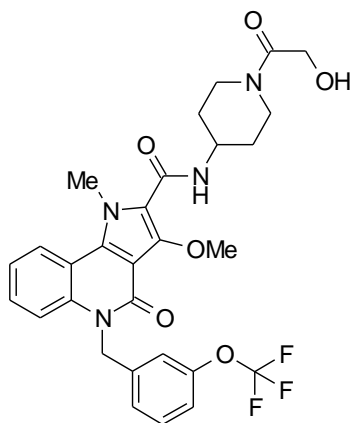


Розчин сполуки Прикладу 77 (300 мг, 0,64 ммоль), 4-фторбензонітрилу (115 мг, 0,95 ммоль) і карбонату калію (176 мг, 1,3 ммоль) у N-метилпіролідоні (3,0 мл) перемішували при 120 °С протягом 16,5 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/гексан=30/70-100/0) і перекристалізовували з ТГФ-діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (73 мг, 20 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,52-1,70 (2H, м), 1,87-2,03 (2H, м), 3,02-3,20 (2H, м), 3,81-4,00 (5H, м), 4,03-4,20 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 6,98-7,12 (2H, м), 7,26-7,41 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,53-7,69 (4H, м), 7,71-7,82 (1H, м), 7,98 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,12-8,22 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 593

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-[3-(трифторметокси)бензил]-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 570, 2-{4-[(3-метокси-1-метил-4-оксо-5-[3-(трифторметокси)бензил]-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-2-оксоетилацетат (70 мг) одержували у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини із сполуки Прикладу 672 (500 мг, 1,10 ммоль) і 3-трифторметоксибензилброміду (1,0 г, 3,92 ммоль).

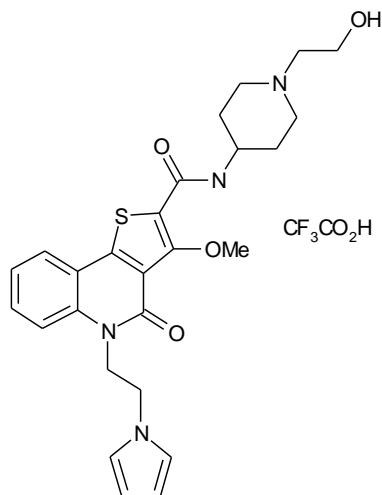
Розчин 2-{4-[(3-метокси-1-метил-4-оксо-5-[3-(трифторметокси)бензил]-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-2-оксоетилацетату (70 мг) і карбонату калію (77 мг, 0,55 ммоль) у ТГФ (2 мл)-метанол (1 мл)-вода (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок

перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (23 мг, 4 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35-1,65 (2H, м), 1,85-1,95 (2H, м), 2,93 (1H, т, J=11,7 Гц), 3,15 (1H, т, J=11,7 Гц), 3,68 (1H, д, J=12,3 Гц), 4,01-4,29 (10H, м), 4,53 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,50-5,70 (2H, ш), 7,16-7,33 (4H, м), 7,41-7,47 (3H, м), 8,00 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,36 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 594

Одержання N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-4-оксо-5-[2-(1H-пірол-1-іл)етил]-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду трифторацетату



До 0,2М-ДМФ розчину сполуки Прикладу 667 (500 мкл, 100 мкмоль) додавали карбонат натрію (1 ммоль, 138 мг) і до одержаного розчину краплями додавали 0,3М-ДМФ розчин (500 мкл, 150 мкмоль) 1-(2-брометил)-1H-піролілу. Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом ночі. До суміші додавали етилацетат (3 мл) і воду (2 мл), і суміш екстрагували, і органічний шар відділяли. Етилацетат випаровували при пониженому тиску і залишок розчиняли в ацетонітрилі (500 мкл), очищали (тип трифтороцтової кислоти) за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

вихід: 6,9 мг

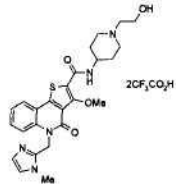
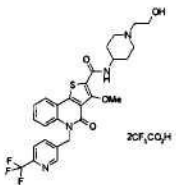
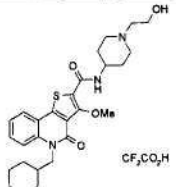
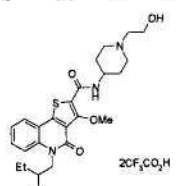
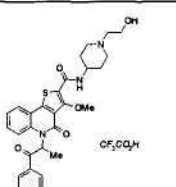
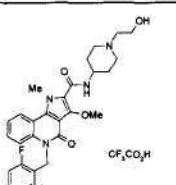
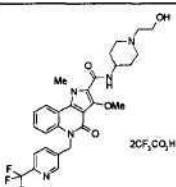
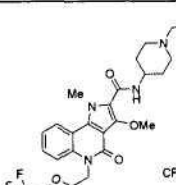
РХ-МС аналіз: степінь чистоти 84 %

МС(ESI⁺): 495 (M+H)

Приклад 595 - Приклад 602

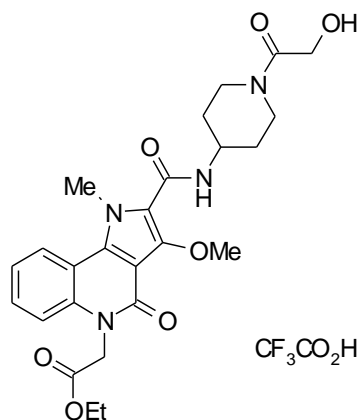
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 594, наведені в Таблиці 1 сполуки одержували із сполуки Прикладу 667 або Прикладу 683 і відповідного галогеніду.

Таблиця 1

Приклад №	структура	вихід (мг)	ступінь чистоти (%)	МС (ESI+)
595		8,6	100	496
596		2,3	89	561
597		4,7	100	498
598		2,1	100	486
599		7,4	100	534
600		1,3	81	525
601		3,1	97	558
602		4,3	100	547

Приклад 603

Одержання етил (2-{{1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл}карбамоїл}-3-метокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідро-5H-піроло[3,2-с]хінолін-5-іл)ацетату



До 0,2М-ДМФ розчину сполуки Прикладу 672 (500 мкл, 100 мкмоль) додавали карбонат натрію (1 ммоль, 138 мг) і до одержанного розчину краплями додавали 2М-DMF розчин (500 мкл, 1 ммоль) етилбромацетату. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Після завершення реакції, випаровували ДМФ, використовуючи центрифугальний вакуумний концентратор при нагріванні при 60 °С. До залишку додавали ацетонітрил-ДМСО (1:1, 500 мкл) і нерозчинний матеріал відфільтровували. Фільтрат очищали (тип карбонату амонію) за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

вихід: 2,9 мг

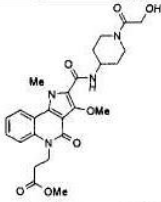
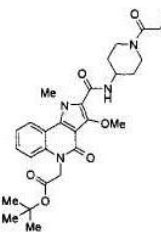
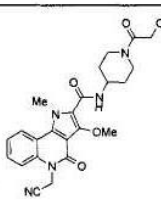
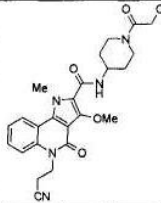
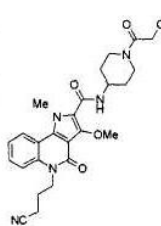
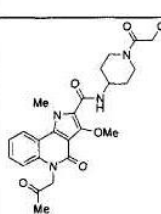
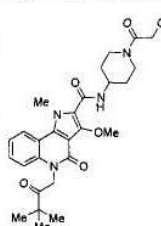
PX-МС аналіз: степінь чистоти 97 %

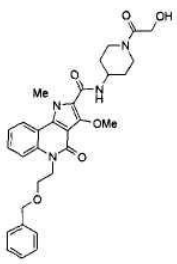
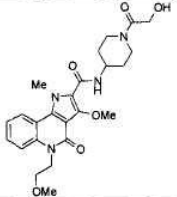
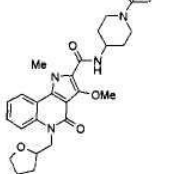
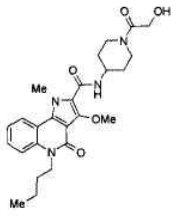
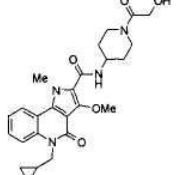
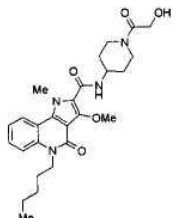
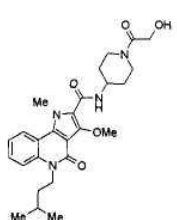
МС(ESI⁺): 499 (M+H)

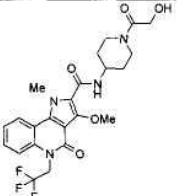
Приклад 604 - Приклад 618

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 594, наведені в Таблиці 2 сполуки одержували із сполуки Прикладу 672 і відповідного галогеніду.

Таблиця 2

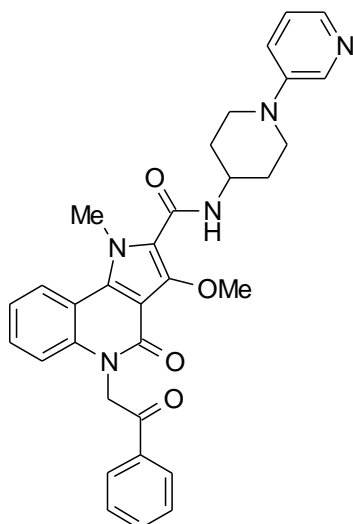
Приклад №	структура	вихід (мг)	ступінь чистоти (%)	МС (ESI+)
604		7,3	100	499
605		8,4	100	527
606		6,2	71	452
607		16,9	100	466
608		13,2	100	480
609		10,7	100	469
610		11,7	100	511

611		17,3	100	547
612		1,6	100	471
613		11	100	497
614		7,7	100	469
615		5,3	100	467
616		12	100	483
617		6,6	100	483

618		8,2	100	495
-----	---	-----	-----	-----

Приклад 619

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(1-піридин-3-ілпіперидин-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

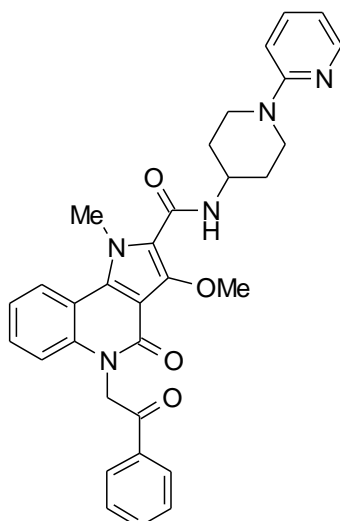


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 575, вказану в заголовку сполуку (19 мг, 5,4 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 77 (300 мг, 0,64 ммоль) і 3-бромопіридину (0,50 мл, 5,2 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,58-1,81 (2H, м), 1,89-2,04 (2H, м), 2,90-3,04 (2H, м), 3,64-3,77 (2H, м), 3,97 (3H, с), 4,00-4,13 (1H, м), 4,32 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,15-7,25 (1H, м), 7,27-7,41 (3H, м), 7,42-7,52 (1H, м), 7,57-7,68 (2H, м), 7,71-7,82 (1H, м), 7,93-8,04 (2H, м), 8,11-8,21 (2H, м), 8,30-8,43 (2H, м).

Приклад 620

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(1-піридин-2-ілпіперидин-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

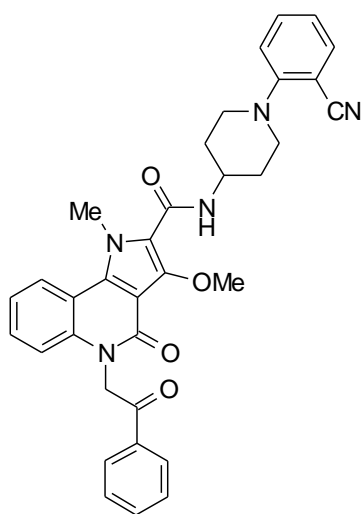


Розчин сполуки Прикладу 77 (284 мг, 0,60 ммоль), 2-йодпіридину (0,13 мл, 1,2 ммоль) і карбонату калію (208 мг, 1,5 ммоль) у ДМФ (3,0 мл) перемішували при 90 °С протягом 5,5 годин. До реакційної суміші додавали 2-бромпіридин (0,23 мл, 2,5 ммоль) і триетиламін (0,49 мл, 3,5 ммоль), і суміш перемішували при мікрохвильовому випромінюванні при 165 °С протягом 1 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносиликагелі (елюат; етилацетат/гексан=30/70-100/0) і перекристалізовували з ТГФ-діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (38 мг, 12 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,45-1,65 (2H, м), 1,86-2,00 (2H, м), 2,99-3,14 (2H, м), 3,95 (3H, с), 4,03-4,14 (1H, м), 4,16-4,26 (2H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 6,61 (1H, дд, J=6,8, 5,1 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,26-7,42 (2H, м), 7,43-7,57 (2H, м), 7,59-7,68 (2H, м), 7,70-7,81 (1H, м), 7,97 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,08-8,21 (3H, м), 8,37 (1H, д, J=7,7 Гц).

Приклад 621

Одержання N-[1-(2-ціанофеніл)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

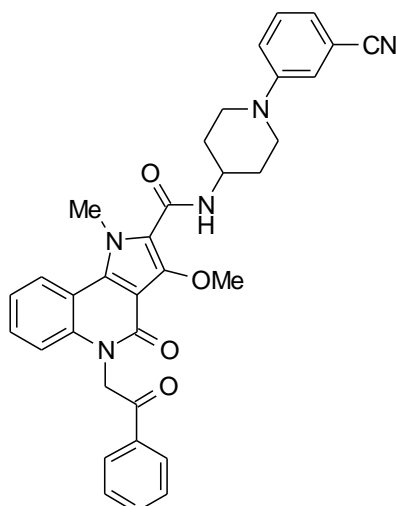


Розчин сполуки Прикладу 77 (300 мг, 0,59 ммоль), 2-фторбензонітрилу (0,50 мл, 4,6 ммоль) і триетиламіну (0,50 мл, 3,6 ммоль) у ДМФ (3,5 мл) перемішували при мікрохвильовому випромінюванні при 130 °С протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали 2-бромбензонітрил (143 мг, 1,2 ммоль) і карбонат калію (208 мг, 1,5 ммоль), і суміш перемішували при мікрохвильовому випромінюванні при 165 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносиликагелі (елюат; етилацетат/гексан=50/50-100/0) і перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (74 мг, 22 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,72-1,89 (2H, м), 1,97-2,10 (2H, м), 2,94-3,08 (2H, м), 3,43-3,54 (2H, м), 3,95-4,14 (4H, м), 4,32 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,05-7,13 (1H, м), 7,22 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,28-7,42 (2H, м), 7,44-7,52 (1H, м), 7,56-7,81 (5H, м), 8,06 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,14-8,23 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 622

Одержання N-[1-(3-ціанофеніл)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

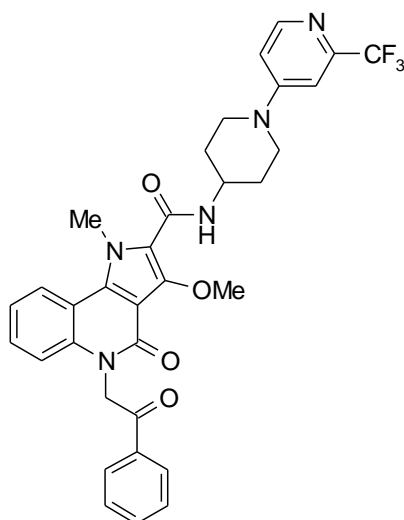


Розчин сполуки Прикладу 77 (300 мг, 0,59 ммоль), 3-бромбензонітрилу (143 мг, 1,2 ммоль),
 тріс(дипензиліденацетон)дипаладію (0) (54 мг, 0,059 ммоль), x-phos (56 мг, 0,12 ммоль), трет-
 5 бутокси натрію (142 мг, 1,5 ммоль) і триетиламіну (0,082 мл, 0,59 ммоль) у 2-бутаноні (4,0 мл)
 перемішували при мікрохвильовому випромінюванні при 130 °С протягом 40 хвилин. Реакційну
 суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію
 і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на
 аміносілікагелі (елюат; етилацетат/гексан=40/60-100/0) і перекристалізовували з етилацетат-
 10 гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (25 мг, 7,4 %) у вигляді твердої речовини білого
 кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,58-1,74 (2H, м), 1,88-2,01 (2H, м), 2,94-3,07 (2H, м), 3,71-
 3,83 (2H, м), 3,96 (3H, с), 4,00-4,12 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,10-7,16 (1H, м), 7,27-7,42
 (5H, м), 7,44-7,52 (1H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,71-7,80 (1H, м), 7,99 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,11-8,22 (2H,
 15 м), 8,38 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 623

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-{1-[2-
 (трифторметил)піридин-4-іл]піперидин-4-іл}-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



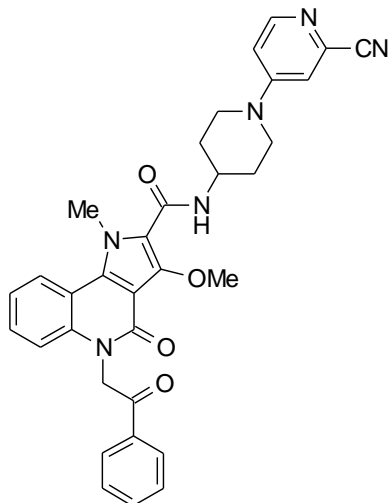
Розчин сполуки Прикладу 77 (300 мг, 0,59 ммоль), карбонату калію (204 мг, 1,5 ммоль) і
 триетиламіну (0,082 мл, 0,59 ммоль) у ДМФ (3,0 мл) нагрівали до 80 °С, додавали 4-бром-2-
 (трифторметил)піридин (133 мг, 0,59 ммоль) і суміш перемішували при 100 °С протягом 23
 25 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували 3 рази етилацетатом. Екстракт
 сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за
 допомогою хроматографії на аміносілікагелі (елюат; етилацетат/гексан=50/50-100/0) і

перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (126 мг, 35 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,52-1,70 (2H, м), 1,89-2,02 (2H, м), 3,11-3,25 (2H, м), 3,90-4,07 (5H, м), 4,10-4,24 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,08 (1H, дд, J=6,1, 2,5 Гц), 7,21-7,27 (1H, м), 7,27-7,41 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,57-7,67 (2H, м), 7,72-7,80 (1H, м), 7,98 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,13-8,21 (2H, м), 8,27 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,37 (1H, дд, J=8,2, 1,2 Гц).

Приклад 624

Одержання N-[1-(2-ціанопіридин-4-іл)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

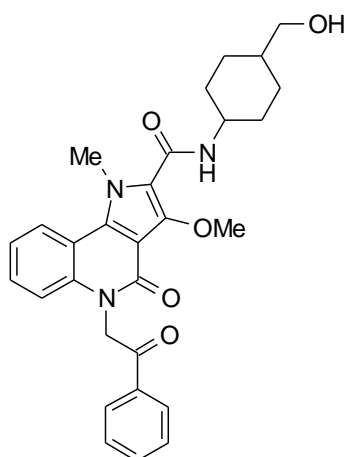


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 623, вказану в заголовку сполуку (70 мг, 21 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 77 (300 мг, 0,59 ммоль) і 4-йодпіридин-2-карбонітрилу (136 мг, 0,59 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,50-1,69 (2H, м), 1,86-1,98 (2H, м), 3,10-3,25 (2H, м), 3,90-4,05 (5H, м), 4,08-4,24 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,10 (1H, дд, J=6,1, 2,7 Гц), 7,25-7,42 (2H, м), 7,43-7,55 (2H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,71-7,80 (1H, м), 7,97 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,11-8,27 (3H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 625

Одержання N-[4-(гідроксиметил)циклогексил]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду



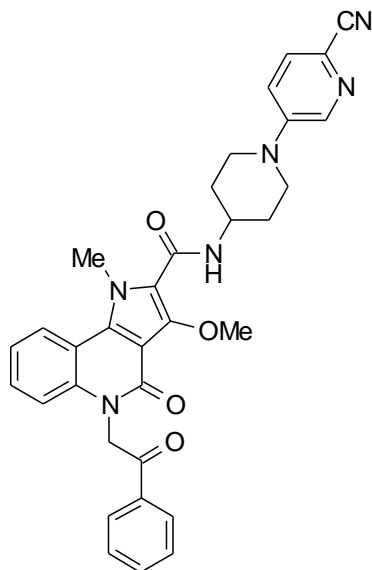
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (165 мг, 64 %) у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,51 ммоль) і (4-аміноциклогексил)метанолу (130 мг, 1,0 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,92-1,10 (2H, м), 1,21-1,43 (3H, м), 1,72-1,86 (2H, м), 1,89-2,02 (2H, м), 3,24 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,66-3,83 (1H, м), 3,96 (3H, с), 4,31 (3H, с), 4,42 (1H, т, J=5,3

Гц), 5,97 (2H, с), 7,25-7,41 (2H, м), 7,42-7,53 (1H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,71-7,85 (2H, м), 8,10-8,22 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 626

Одержання N-[1-(6-ціанопіридин-3-іл)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

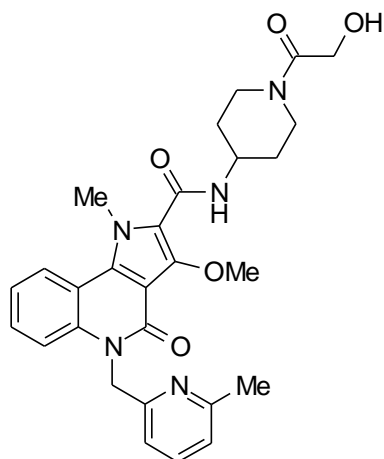


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 623, вказану в заголовку сполуку (52 мг, 15 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Прикладу 77 (300 мг, 0,59 ммоль) і 5-бромопіридин-2-карбонітрилу (119 мг, 0,65 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,56-1,74 (2H, м), 1,88-2,02 (2H, м), 3,10-3,25 (2H, м), 3,91-4,04 (5H, м), 4,06-4,22 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,25-7,52 (4H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,71-7,81 (2H, м), 7,98 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,12-8,21 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,8 Гц).

Приклад 627

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-5-[(6-метилпіридин-2-іл)метил]-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



20

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 570, 2-{4-[(3-метокси-1-метил-5-[(6-метилпіридин-2-іл)метил]-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-2-оксоетилацетат (80 мг) одержували у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини із сполуки Прикладу 672 (300 мг, 0,66 ммоль), 2-(хлорметил)-6-метилпіридину гідрохлориду (940 мг, 5,28 ммоль) і карбонату цезію (2,18 г, 6,60 ммоль).

25

Розчин 2-{4-[(3-метокси-1-метил-5-[(6-метилпіридин-2-іл)метил]-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-іл}-2-оксоетилацетату (80 мг) і карбонату

калію (100 мг, 0,71 ммоль) у ТГФ (2 мл)-метанол (1 мл)-вода (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок

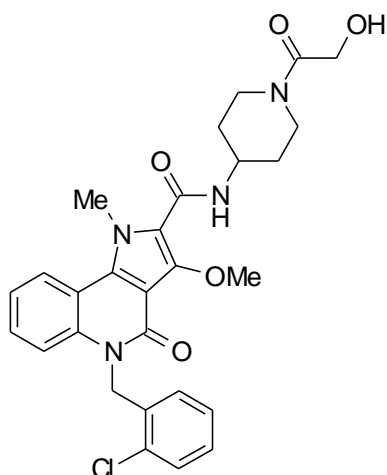
перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (37 мг, 11 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ:

1,40-1,60 (2H, м), 1,90 (2H, д, J=9,6 Гц), 2,47 (3H, с), 2,93 (1H, т, J=11,7 Гц), 3,14 (1H, т, J=11,6 Гц), 3,67 (1H, д, J=12,9 Гц), 3,99-4,29 (10H, м), 4,52 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,59 (2H, с), 6,71 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,12 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,29 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,37-7,48 (2H, м), 7,55 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,98 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,35 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 628

Одержання 5-(2-хлорбензил)-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



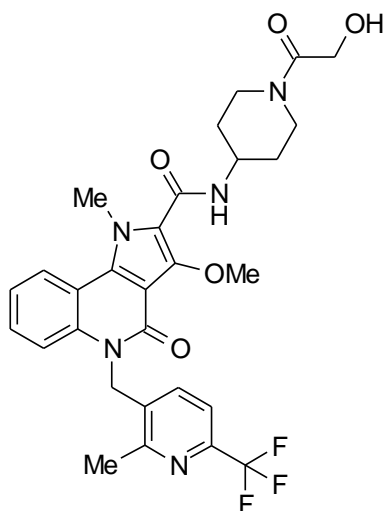
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 570, 2-[4-({[5-(2-хлорбензил)-3-метокси-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетат (80 мг) одержували у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини із сполуки Прикладу 672 (300 мг, 0,66 ммоль), 2-хлорбензилхлориду (1,06 г, 6,60 ммоль) і карбонату цезію (2,18 г, 6,60 ммоль).

Розчин 2-[4-({[5-(2-хлорбензил)-3-метокси-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату (80 мг) і карбонату калію (100 мг, 0,71 ммоль) у ТГФ (2 мл)-метанол (1 мл)-вода (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8 мг, 2 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,40-1,60 (2H, м), 1,90 (2H, д, J=12,3 Гц), 2,93 (1H, т, J=11,0 Гц), 3,15 (1H, т, J=11,6 Гц), 3,68 (1H, д, J=13,5 Гц), 3,99-4,34 (10H, м), 4,52 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,58 (2H, с), 6,59 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,14-7,20 (2H, м), 7,27-7,34 (2H, м), 7,47 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,57 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,99 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,39 (1H, д, J=8,4 Гц).

Приклад 629

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-5-{{2-метил-6-(трифторметил)піридин-3-іл}метил}-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



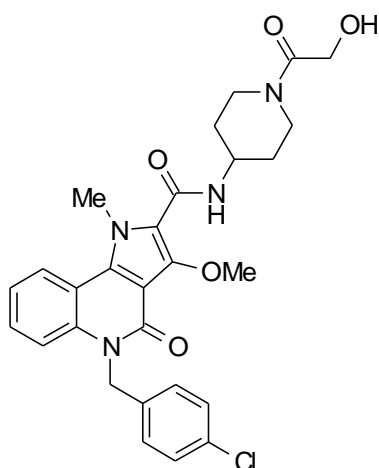
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 570, 2-(4-((3-метокси-1-метил-5-
 5 {2-метил-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-
 іл)карбоніл)аміно}піперидин-1-іл)-2-оксоетилацетат (50 мг) одержували у вигляді безбарвної
 аморфної твердої речовини із сполуки Прикладу 672 (300 мг, 0,66 ммоль), 3-хлорметил-2-
 метил-6-трифторметилпіридину (980 мг, 4,68 ммоль) і карбонату цезію (1,09 г, 3,30 ммоль).

Розчин 2-(4-((3-метокси-1-метил-5-((2-метил-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-4-оксо-
 4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл)аміно}піперидин-1-іл)-2-оксоетилацетату (50 мг)
 10 і карбонату калію (55 мг, 0,40 ммоль) у ТГФ (2 мл)-метанол (1 мл)-вода (1 мл) перемішували при
 кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином
 гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим
 розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок
 перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (19 мг, 5 %)
 15 у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,40-1,60 (2H, м), 1,89 (2H, д, J=13,5 Гц), 2,77 (3H, с), 2,92
 (1H, т, J=9,9 Гц), 3,14 (1H, т, J=11,4 Гц), 3,68 (1H, д, J=12,9 Гц), 3,98 (3H, с), 4,00-4,33 (7H, м),
 4,52 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,62 (2H, с), 6,99 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,29-7,36 (2H, м), 7,47 (1H, т, J=7,5 Гц),
 7,54 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,99 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,40 (1H, д, J=6,9 Гц).

Приклад 630

Одержання 5-(4-хлорбензил)-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-
 4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



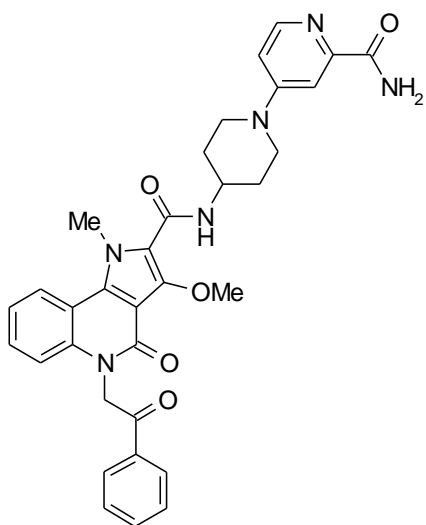
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 570, 2-[4-((5-(4-хлорбензил)-3-
 25 метокси-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл)карбоніл)аміно}піперидин-1-іл]-
 2-оксоетилацетат (60 мг) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки
 Прикладу 672 (200 мг, 0,44 ммоль), 4-хлорбензилхлориду (708 мг, 4,40 ммоль) і карбонату цезію
 30 (572 г, 1,76 ммоль).

Розчин 2-[4-({[5-(4-хлорбензил)-3-метокси-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату (60 мг) і карбонату калію (72 мг, 0,52 ммоль) у ТГФ (2 мл)-метанол (1 мл)-вода (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (7 мг, 2 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,40-1,60 (2H, м), 1,90 (2H, д, J=10,8 Гц), 2,93 (1H, т, J=12,0 Гц), 3,15 (1H, т, J=12,0 Гц), 3,68 (1H, д, J=13,5 Гц), 4,01-4,34 (10H, м), 4,52 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,59 (2H, ш с), 7,20-7,49 (7H, м), 7,99 (1H, д, J=5,4 Гц), 8,35 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 631

Одержання N-[1-(2-карбамоїлпіридин-4-іл)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

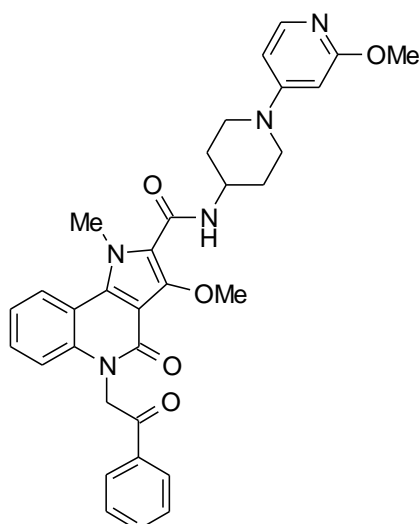


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 623, вказану в заголовку сполуку (58 мг, 17 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-червоного кольору із сполуки Прикладу 77 (300 мг, 0,59 ммоль) і 4-бромопіридин-2-карбоксаміду (119 мг, 0,59 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,52-1,72 (2H, м), 1,88-2,05 (2H, м), 3,07-3,24 (2H, м), 3,86-4,03 (5H, м), 4,07-4,22 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,96 (2H, с), 6,93-7,08 (1H, м), 7,25-7,41 (2H, м), 7,43-7,54 (3H, м), 7,56-7,68 (2H, м), 7,70-7,82 (1H, м), 7,91-8,04 (2H, м), 8,10-8,25 (3H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 632

Одержання 3-метокси-N-[1-(2-метоксипіридин-4-іл)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

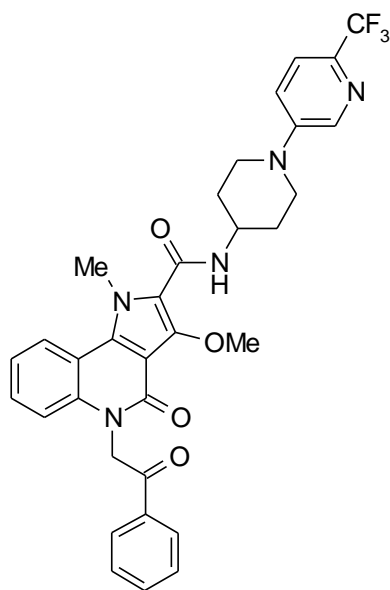


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 575, вказану в заголовку сполуку (51 мг, 15 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 77 (300 мг, 0,59 ммоль) і 4-бром-2-метоксипіридину (122 мг, 0,65 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,49-1,70 (2H, м), 1,85-2,00 (2H, м), 2,98-3,12 (2H, м), 3,73-3,88 (5H, м), 3,95 (3H, с), 4,03-4,18 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 6,15 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,59 (1H, дд, J=6,2, 2,3 Гц), 7,26-7,41 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,57-7,68 (2H, м), 7,71-7,84 (2H, м), 7,96 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,09-8,23 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 633

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-{1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]піперидин-4-іл}-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

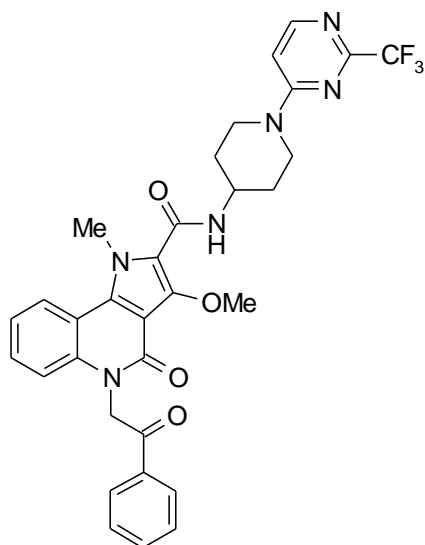


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 623, вказану в заголовку сполуку (51 мг, 14 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Прикладу 77 (300 мг, 0,59 ммоль) і 5-бром-2-(трифторметил)піридину (147 мг, 0,65 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,59-1,77 (2H, м), 1,91-2,02 (2H, м), 3,07-3,20 (2H, м), 3,86-4,00 (5H, м), 4,05-4,20 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,27-7,41 (2H, м), 7,43-7,52 (2H, м), 7,58-7,67 (3H, м), 7,72-7,80 (1H, м), 7,98 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,13-8,20 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,2, 1,0 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,8 Гц).

Приклад 634

Одержання 3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-{1-[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

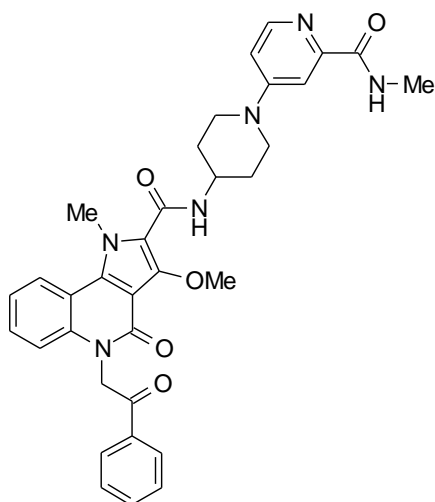


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 623, вказану в заголовку сполуку (210 мг, 58 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-червоного кольору із сполуки Прикладу 77 (300 мг, 0,59 ммоль) і 4-хлор-2-(трифторметил)піримідину (129 мг, 0,71 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,48-1,69 (2H, м), 1,91-2,07 (2H, м), 3,17-3,30 (2H, м), 3,96 (3H, с), 4,10-4,52 (6H, м), 5,97 (2H, с), 7,12 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,26-7,41 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,57-7,68 (2H, м), 7,71-7,81 (1H, м), 7,97 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,11-8,22 (2H, м), 8,27-8,45 (2H, м).

Приклад 635

Одержання 3-метокси-1-метил-N-{1-[2-(метилкарбамоїл)піридин-4-іл]піперидин-4-іл}-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



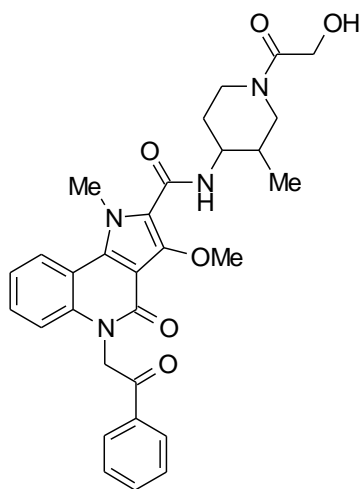
До розчину 4-хлорпіридин-2-карбонової кислоти (200 мг, 1,3 ммоль), метиламіну гідрохлориду (103 мг, 1,5 ммоль), HOBt (205 мг, 1,5 ммоль) і триетиламіну (0,42 мл, 3,0 ммоль) у ДМФ (3,0 мл) додавали WSCD (292 мг, 1,5 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували через аміносилікагель і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у ДМФ (3,0 мл), додавали сполуку Прикладу 77 (300 мг, 0,59 ммоль), карбонат калію (204 мг, 1,5 ммоль) і триетиламін (0,082 мл, 0,59 ммоль), і суміш перемішували при 100 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і двічі екстрагували, використовуючи суміш розчинників етилацетат-ТГФ. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою

хроматографії на аміносиликагелі (елюат; етилацетат/гексан=40/60-100/0) і перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (40 мг, 11 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,52-1,72 (2H, м), 1,90-2,05 (2H, м), 2,79 (3H, д, J=4,9 Гц), 3,09-3,22 (2H, м), 3,88-4,02 (5H, м), 4,07-4,22 (1H, м), 4,31 (3H, с), 5,96 (2H, с), 7,01 (1H, дд, J=6,0, 2,8 Гц), 7,25-7,41 (2H, м), 7,43-7,52 (2H, м), 7,57-7,68 (2H, м), 7,70-7,81 (1H, м), 7,98 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,11-8,24 (3H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц), 8,53-8,70 (1H, м).

Приклад 636

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)-3-метилпіперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

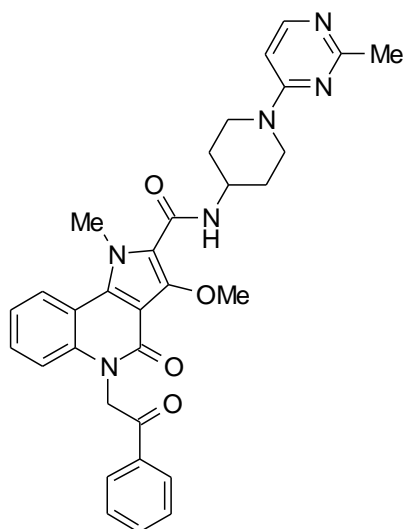


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 130, вказану в заголовку сполуку (21 мг, 22 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 678 (83 мг, 0,17 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,82-1,02 (3H, м), 1,55-2,40 (3H, м), 3,14-3,77 (4H, м), 3,93-4,05 (3H, м), 4,07-4,17 (2H, м), 4,20-4,41 (4H, м), 4,45-4,57 (1H, м), 5,98 (2H, с), 7,25-7,42 (2H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,58-7,68 (2H, м), 7,71-7,80 (1H, м), 7,85-8,05 (1H, м), 8,10-8,24 (2H, м), 8,38 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц).

Приклад 637

Одержання 3-метокси-1-метил-N-[1-(2-метилпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

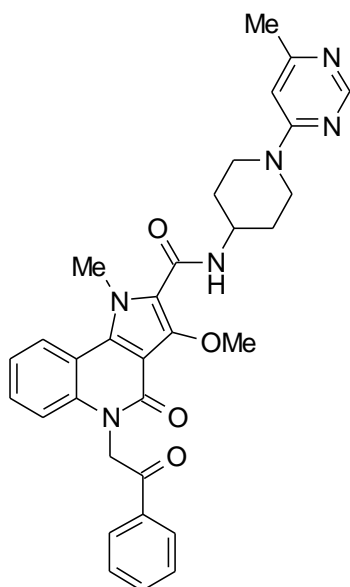


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 623, одержували вказану в заголовку сполуку (130 мг, 59 %) у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору із сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,39 ммоль) і 4-хлор-2-метилпіримідину (61 мг, 0,47 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,44-1,62 (2H, м), 1,85-2,01 (2H, м), 2,36 (3H, с), 3,06-3,23 (2H, м), 3,96 (3H, с), 4,06-4,23 (1H, м), 4,24-4,41 (5H, м), 5,97 (2H, с), 6,68 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,25-7,42 (2H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,57-7,69 (2H, м), 7,71-7,82 (1H, м), 7,96 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,08 (1H, д, J=6,2 Гц), 8,13-8,22 (2H, м), 8,37 (1H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 638

Одержання 3-метокси-1-метил-N-[1-(6-метилпіримідин-4-іл)піперидин-4-іл]-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

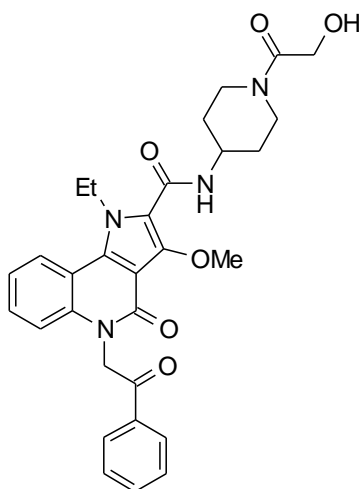


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 623, вказану в заголовку сполуку (137 мг, 62 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору із сполуки Прикладу 77 (200 мг, 0,39 ммоль) і 4-хлор-6-метилпіримідину (61 мг, 0,47 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,44-1,64 (2H, м), 1,85-2,01 (2H, м), 2,26 (3H, с), 3,05-3,23 (2H, м), 3,95 (3H, с), 4,07-4,23 (1H, м), 4,24-4,39 (5H, м), 5,97 (2H, с), 6,77 (1H, с), 7,25-7,42 (2H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,57-7,69 (2H, м), 7,70-7,82 (1H, м), 7,96 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,11-8,23 (2H, м), 8,32-8,45 (2H, м).

Приклад 639

Одержання 1-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

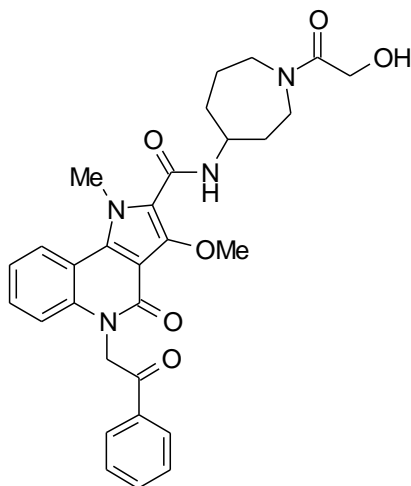


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 140, вказану в заголовку сполуку (42 мг, 22 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 120 (140 мг, 0,35 ммоль) і 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетанолу гідрохлориду (81 мг, 0,42 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,39-1,61 (5H, м), 1,82-1,98 (2H, м), 2,84-3,01 (1H, м), 3,06-3,21 (1H, м), 3,59-3,74 (1H, м), 3,96 (3H, с), 4,03-4,14 (3H, м), 4,16-4,28 (1H, м), 4,51 (1H, т, J=5,4 Гц), 4,82 (2H, к, J=7,1 Гц), 5,98 (2H, с), 7,30-7,42 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,59-7,68 (2H, м), 7,71-7,81 (1H, м), 8,03 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,12-8,25 (3H, м).

Приклад 640

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)азепан-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

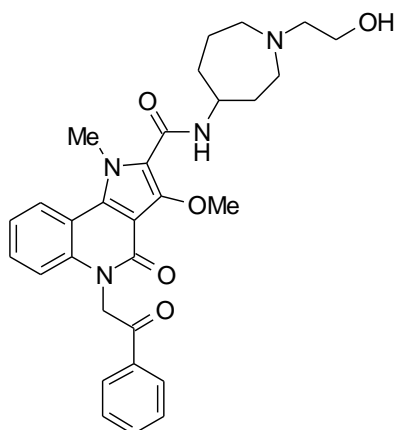


Суміш розчину сполуки Допоміжного Прикладу 123 (220 мг, 0,70 ммоль) і 8N водного розчину гідроксиду натрію (0,36 мл) в етанол (3,0 мл)-вода (3,0 мл) перемішували протягом 30 хвилин при охолодженні на льоду. Реакційну суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою, перемішували протягом 10 хвилин при охолодженні на льоду і двічі екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (2,0 мл) і додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (2,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку, сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,51 ммоль), HOBt (90 мг, 0,67 моль) і триетиламіну (0,22 мл, 1,6 ммоль) у ДМФ (5,0 мл) додавали WSCD (128 мг, 0,67 ммоль) при охолодженні на льоду, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 62 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносиликагелі (елюат; етилацетат/гексан=80/20-100/0) і перекристалізовували з ТГФ-діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (122 мг, 44 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,55-1,92 (5H, м), 1,93-2,11 (1H, м), 3,25-3,45 (2H, м), 3,47-3,55 (1H, м), 3,63-3,80 (1H, м), 3,92-4,06 (4H, м), 4,07-4,18 (2H, м), 4,25-4,36 (3H, м), 4,43 (1H, т, J=4,7 Гц), 5,97 (2H, с), 7,24-7,42 (2H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,58-7,67 (2H, м), 7,71-7,81 (1H, м), 7,94 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,12-8,22 (2H, м), 8,37 (1H, д, J=7,9 Гц).

Приклад 641

Одержання N-[1-(2-гідроксиетил)азепан-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

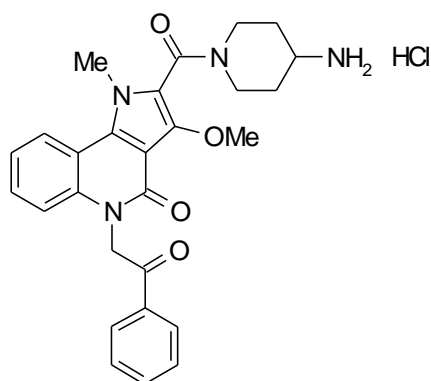


Розчин сполуки Допоміжного Прикладу 122 (157 мг, 0,73 ммоль) і карбонату калію (607 мг, 4,4 ммоль) у ДМФ (6,0 мл) перемішували при 100 °С протягом 5 хвилин, до реакційної суміші додавали 2-брометанол (0,16 мл, 2,2 ммоль) і суміш перемішували при 100 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою, додавали насичений сольовий розчин і суміш екстрагували 4 рази етилацетатом. Екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; метанол/етилацетат=0/100-5/95). Залишок розчиняли в етилацетаті (2,0 мл) і додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (2,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку, сполуки Допоміжного Прикладу 28 (200 мг, 0,51 ммоль) і триетиламіну (0,27 мл, 1,9 ммоль) у ДМФ (5,0 мл) додавали DMT-MM (167 мг, 0,61 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 62 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і водою, і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/гексан=50/50-100/0) і перекристалізовували з етанол-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (75 мг, 28 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,49-2,01 (6H, м), 2,53-2,84 (6H, м), 3,44-3,56 (2H, м), 3,90-4,03 (3H, м), 4,14-4,41 (5H, м), 5,97 (2H, с), 7,25-7,42 (2H, м), 7,43-7,53 (1 H, м), 7,57-7,69 (2H, м), 7,71-7,82 (1H, м), 8,04 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,11-8,23 (2H, м), 8,37 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 642

Одержання 2-[(4-амінопіперидин-1-іл)карбоніл]-3-метокси-1-метил-5-(2-оксо-2-фенілетил)-1,5-дигідро-4H-піроло[3,2-c]хінолін-4-ону гідрохлориду

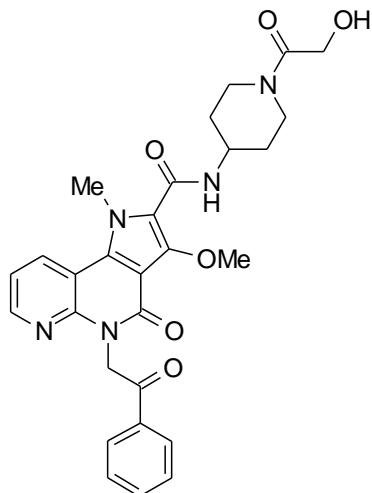


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 542, вказану в заголовку сполуку (119 мг, 79 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 679 (170 мг, 0,30 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,36-1,73 (2H, м), 1,84-2,15 (2H, м), 2,83-3,04 (1H, м), 3,08-3,30 (2H, м), 3,77-3,95 (4H, м), 4,00 (3H, с), 4,45-4,68 (1H, м), 5,98 (2H, с), 7,24-7,52 (3H, м), 7,58-7,70 (2H, м), 7,71-7,81 (1H, м), 8,00 (3H, ш с), 8,13-8,23 (2H, м), 8,33 (1H, дд, J=8,2, 1,0 Гц).

Приклад 643

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с][1,8]нафтиридин-2-карбоксаміду



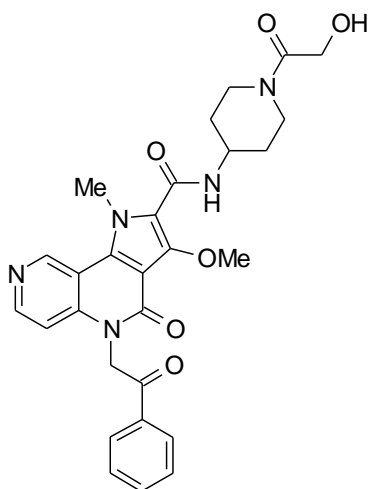
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 141, вказану в заголовку сполуку (141 мг, 69 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 131 (150 мг, 0,38 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,32-1,65 (2H, м), 1,81-1,97 (2H, м), 2,81-3,01 (1H, м), 3,04-3,22 (1H, м), 3,63-3,74 (1H, м), 3,98 (3H, с), 4,04-4,16 (3H, м), 4,17-4,28 (1H, м), 4,32 (3H, с), 4,51 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,99 (2H, с), 7,35 (1H, дд, J=8,1, 4,7 Гц), 7,54-7,68 (2H, м), 7,69-7,80 (1H, м), 8,00 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,08-8,22 (2H, м), 8,44 (1H, дд, J=4,7, 1,5 Гц), 8,73 (1H, дд, J=8,3, 1,5 Гц).

Приклад 644

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с][1,6]нафтиридин-2-карбоксаміду

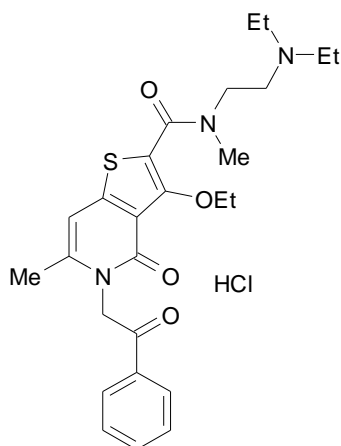


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 141, вказану в заголовку сполуку (97 мг, 48 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 139 (150 мг, 0,38 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,34-1,63 (2H, м), 1,79-1,97 (2H, м), 2,83-3,01 (1H, м), 3,05-3,22 (1H, м), 3,59-3,74 (1H, м), 3,95 (3H, с), 4,01-4,17 (3H, м), 4,17-4,28 (1H, м), 4,35 (3H, с), 4,50 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,95 (2H, с), 7,42 (1H, д, J=6,2 Гц), 7,57-7,69 (2H, м), 7,71-7,82 (1H, м), 7,99 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,10-8,22 (2H, м), 8,48 (1H, д, J=6,0 Гц), 9,51 (1H, с).

Приклад 645

Одержання N-[2-(діетиламіно)етил]-3-етокси-N, 6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду гідрохлориду

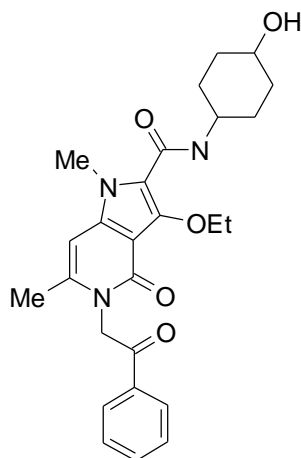


До розчину сполуки Прикладу 146 (150 мг, 0,310 ммоль) в етилацетаті (20 мл) додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (93,0 мкл, 0,372 ммоль). Суміш концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті (30 мл) і етанолі (5 мл). Додавали гексан (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (90,0 мг, 56 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,10-1,35 (9H, м), 2,30 (3H, с), 3,08 (3H, с), 3,00-3,40 (6H, м), 3,79 (2H, т, J=7,2 Гц), 4,08 (2H, к, J=7,0 Гц), 5,67 (2H, с), 6,84 (1H, д, J=0,6 Гц), 7,62 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,72-7,78 (1H, м), 8,10-8,13 (2H, м), 10,03 (1H, с).

Приклад 646

Одержання 3-етокси-N-(4-гідроксициклогексил)-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду

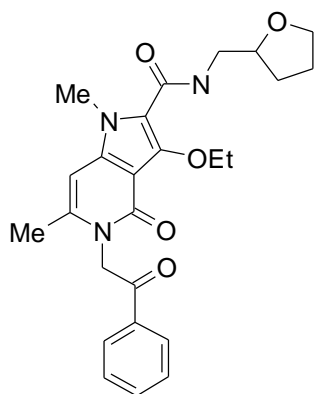


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (106 мг, 60 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 44 (140 мг, 0,380 ммоль) і 4-аміноциклогексанолу (53 мг, 0,456 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19-1,35 (7H, м), 1,86 (4H, д, J=12,8 Гц), 2,27 (3H, с), 3,45 (1H, ш с), 3,71 (1H, ш с), 3,86 (3H, с), 4,33 (2H, к, J=6,9 Гц), 4,56 (1H, д, J=4,3 Гц), 5,61 (2H, с), 6,57 (1H, с), 7,48-7,67 (3H, м), 7,72 (1H, д, J=7,2 Гц), 8,10 (2H, д, J=7,4 Гц).

Приклад 647

Одержання 3-етокси-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду

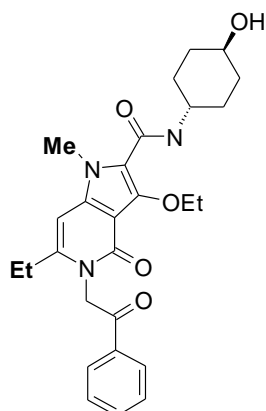


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (114 мг, 66 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 35 (140 мг, 0,380 ммоль) і 2-тетрагідрофурфуриламину (47 мкл, 0,456 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,29 (3H, т, J=6,8 Гц), 1,48-1,62 (1H, м), 1,78-1,99 (3H, м), 2,28 (3H, с), 3,41-3,52 (1H, м), 3,60-3,71 (1H, м), 3,75-3,84 (1H, м), 3,89 (3H, с), 3,91-4,02 (2 H, м), 4,35 (2H, т, J=7,0 Гц), 5,61 (2H, с), 6,59 (1H, с), 7,61 (2H, т, J=7,4 Гц), 7,73 (1H, м), 7,88 (1H, ш с), 8,11 (2H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 648

Одержання 3-етокси-6-етил-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-карбоксаміду

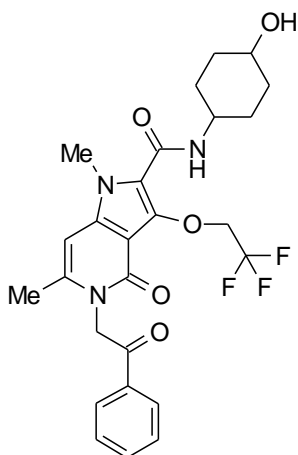


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (76 мг, 79 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 42 (77 мг, 0,20 ммоль) і транс-4-аміноциклогексанолу (28 мг, 0,24 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,18 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,22-1,36 (7H, м), 1,75-1,96 (4H, м), 2,57 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,44 (1H, ш с), 3,71 (1H, ш с), 3,89 (3H, с), 4,32 (2H, к, J=7,1 Гц), 4,57 (1H, д, J=4,2 Гц), 5,58 (2H, с), 6,48 (1H, с), 7,51-7,66 (3H, м), 7,67-7,78 (1H, м), 8,11 (2H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 649

Одержання N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c][1,6]нафтиридин-2-карбоксаміду

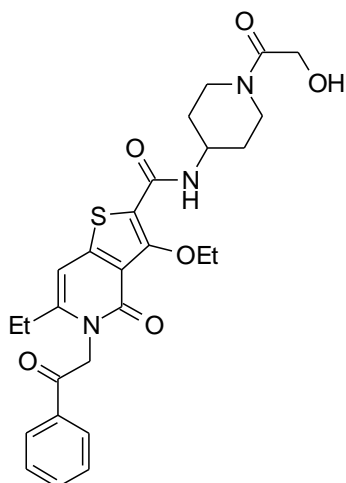


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 140, вказану в заголовку сполуку (132 мг, 54 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Допоміжного Прикладу 50 (200 мг, 0,47 ммоль) і 4-аміноциклогексанолу (82 мг, 0,71 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,25 (4H, т, J=9,6 Гц), 1,80-1,90 (4H, м), 2,29 (3H, с), 3,30-3,45 (1H, ш), 3,60-3,80 (1H, ш), 3,83 (3H, с), 4,57 (1H, т, J=4,5 Гц), 5,06 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,65 (2H, с), 6,64 (1H, с), 7,31 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,61 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,74 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,09-8,12 (2H, м).

Приклад 650

Одержання 3-етокси-6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду



За методикою, подібною до методики, наведеної у Допоміжному Прикладі 7, 3-етокси-6-етил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбонову кислоту (700 мг, 83 %) одержували у вигляді пурпурового порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 170 (900 мг, 2,25 ммоль). Із одержаної таким чином 3-етокси-6-етил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти (550 мг, 1,4 ммоль) і 4-аміно-1-Вос-піперидину (361 мг, 1,8 ммоль) одержували трет-Бутил 4-([3-етокси-6-етил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]карбоніл)амінопіперидин-1-карбоксилат (125 мг, 15 %) у вигляді білого порошку. 3-Етоксо-6-етил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксамід (94 мг, 85 %) одержували у вигляді білого порошку із одержаного таким чином трет-бутил 4-([3-етокси-6-етил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]карбоніл)амінопіперидин-1-карбоксилату (125 мг, 0,22 ммоль) за допомогою способу, подібного до способу, наведеного у Прикладі 126. 2-[4-([3-Етоксо-6-етил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетат (80 мг, 78 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із одержаного таким чином 3-етокси-6-етил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду (90 мг, 0,18 ммоль) за допомогою способу, подібного до способу, наведеного у Прикладі 127.

Суміш розчину 2-[4-([3-етокси-6-етил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату (90 мг, 0,18 ммоль) і карбонату калію (39 мг, 0,28 ммоль) у ТГФ (8 мл)-метанол (2 мл)-вода (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували, і залишок розподіляли між

етилацетатом і насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (64 мг, 69 %) у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,30 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,35-1,60 (2H, м),

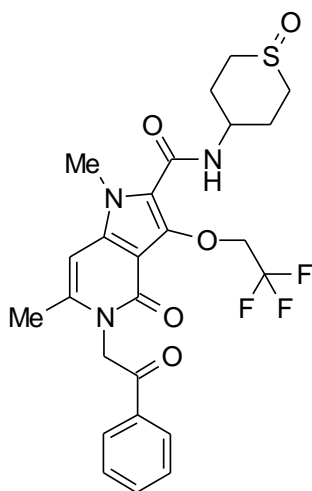
1,90 (2H, д, J=9,9 Гц), 2,60 (2H, к, J=7,4 Гц), 2,84 (1H, т, J=12,0 Гц), 3,10 (1H, т, J=14,0 Гц), 3,66

(1H, д, J=13,5 Гц), 4,00-4,09 (3H, м), 4,28 (3H, к, J=7,1 Гц), 4,50 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,66 (2H, с), 6,84

(1H, с), 7,60-7,68 (2H, м), 7,75 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,10-8,13 (2H, м).

Приклад 651

Одержання 1,6-диметил-N-(1-оксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

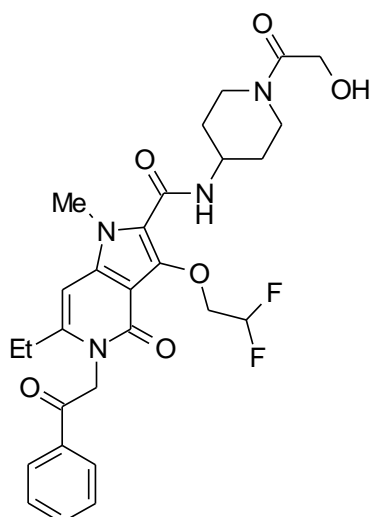


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 571, одержували 1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксамід (150 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 50 (200 мг, 0,47 ммоль). Вказану в заголовку сполуку (131 мг, 51 %) одержували у вигляді білих кристалів із одержаного подібним чином 1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду (150 мг) за допомогою способу, подібного до способу, наведеного у Прикладі 571.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,60-1,75 (1H, м), 1,83 (1H, д, J=10,2 Гц), 2,06-2,29 (5H, м), 2,70-2,85 (2H, м), 2,93 (1H, д, J=12,9 Гц), 3,81 (3H, д, J=6,3 Гц), 3,90-4,10 (1H, м), 5,00-5,13 (2H, м), 5,65 (2H, с), 6,64 (1H, с), 7,61 (3H, т, J=7,8 Гц), 7,74 (1H, т, J=7,2 Гц), 8,10-8,12 (2H, м).

Приклад 652

Одержання 3-(2,2-дифторетокси)-6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

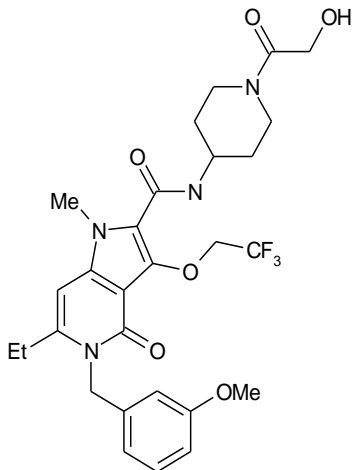


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 140, вказану в заголовку сполуку (340 мг, 84 %) одержували у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 171 (300 мг, 0,72 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,20-1,50 (2H, м), 1,90 (2H, д, J=9,9 Гц), 2,59 (2H, к, J=7,4 Гц), 2,83 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,09 (1H, т, J=11,7 Гц), 3,68 (1H, д, J=12,9 Гц), 3,90 (3H, с), 3,95-4,20 (3H, м), 4,26 (1H, д, J=11,7 Гц), 4,51 (1H, т, J=5,4 Гц), 4,67 (2H, тд, J=16,1, 3,0 Гц), 5,23 (1H, с), 5,61 (2H, с), 6,33 (1H, тт, J=54,2, 3,0 Гц), 7,49 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,61 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,73 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,10-8,12 (2H, м).

Приклад 653

Одержання 6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-5-(3-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

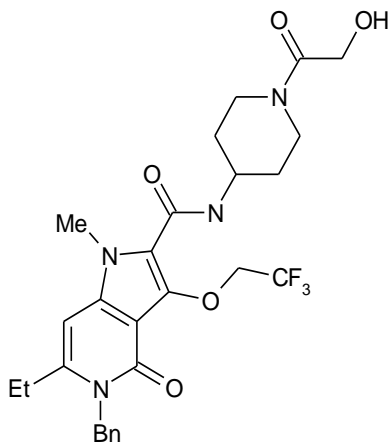


Суміш сполуки Допоміжного Прикладу 143 (200 мг, 0,456 ммоль), 2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетанолу гідрохлориду (115 мг, 0,593 ммоль), HOBt (92,4 мг, 0,684 ммоль), WSCD (131 мг, 0,684 ммоль), триетиламіну (0,126 мл, 0,912 ммоль) і ДМФ (4,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат). Шляхом перекристалізації одержаної твердої речовини з етилацетату, одержували вказану в заголовку сполуку (162 мг, 61 %) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,16 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,24-1,50 (2H, м), 1,81-1,95 (2H, м), 2,60 (2H, к, J=7,3 Гц), 2,76-2,91 (1H, м), 3,01-3,18 (1H, м), 3,64-3,74 (4H, м), 3,84 (3H, с), 3,95-4,14 (3H, м), 4,20-4,33 (1H, м), 4,52 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,11 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,32 (2H, ш с), 6,49-6,64 (3H, м), 6,81 (1H, дд, J=8,0, 2,2 Гц), 7,22 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,53 (1H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 654

Одержання 5-бензил-6-етил-N-[1-(гідрок시아цетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду



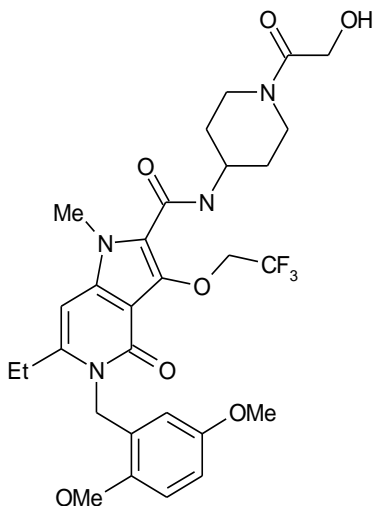
5

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 653, вказану в заголовку сполуку (182 мг, 75 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 145 (180 мг, 0,441 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,16 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,25-1,48 (2 H, м), 1,83-1,95 (2H, м), 2,60 (2H, к, J=7,2 Гц), 2,77-2,90 (1H, м), 3,02-3,17 (1H, м), 3,63-3,75 (1H, м), 3,84 (3H, с), 3,96-4,14 (3H, м), 4,20-4,33 (1H, м), 4,52 (1H, т, J=5,5 Гц), 5,10 (2H, к, J=9,4 Гц), 5,36 (2H, ш с), 6,52 (1H, с), 7,00-7,09 (2H, м), 7,19-7,36 (3H, м), 7,53 (1H, д, J=7,7 Гц).

Приклад 655

Одержання 5-(2,5-диметоксибензил)-6-етил-N-[1-(гідроксіяцетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

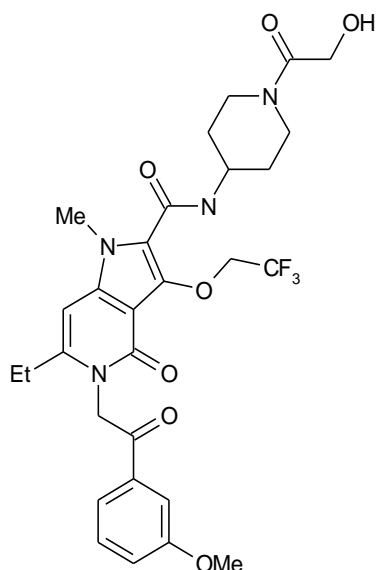


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 653, вказану в заголовку сполуку (86,0 мг, 80 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 147 (82,7 мг, 0,177 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,24-1,48 (2H, м), 1,84-1,93 (2H, м), 2,52-2,61 (2H, м), 2,77-2,90 (1H, м), 3,03-3,16 (1H, м), 3,55 (3H, с), 3,64-3,74 (1H, м), 3,83 (3H, с), 3,86 (3H, с), 3,97-4,14 (3H, м), 4,20-4,32 (1H, м), 4,52 (1H, т, J=5,3 Гц), 5,08 (2H, к, J=9,2 Гц), 5,21 (2H, ш с), 5,89 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,56 (1H, с), 6,79 (1H, дд, J=8,9, 3,0 Гц), 6,97 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,53 (1H, д, J=7,9 Гц).

Приклад 656

Одержання 6-етил-N-[1-(гідроксіяцетил)піперидин-4-іл]-5-[2-(3-метоксифеніл)-2-оксоетил]-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

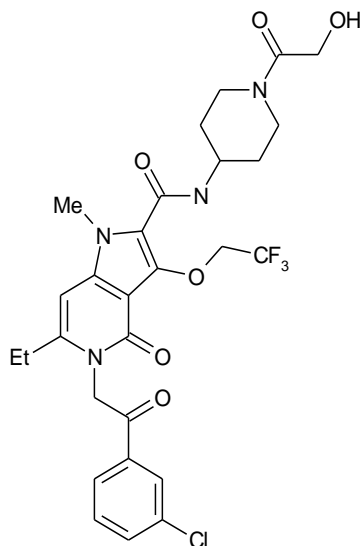


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 653, вказану в заголовку сполуку (65,1 мг, 29 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 151 (170 мг, 0,364 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,25-1,48 (2H, м), 1,82-1,95 (2H, м), 2,54-2,64 (2H, м), 2,76-2,90 (1H, м), 3,01-3,15 (1H, м), 3,62-3,74 (1H, м), 3,82-3,90 (6H, м), 3,95-4,13 (3H, м), 4,20-4,35 (1H, м), 4,52 (1H, т, J=5,5 Гц), 5,05 (2H, к, J=9,3 Гц), 5,62 (2H, с), 6,54 (1H, с), 7,26-7,35 (1H, м), 7,46-7,62 (3H, м), 7,69-7,76 (1H, м).

Приклад 657

Одержання 5-[2-(3-хлорфеніл)-2-оксоетил]-6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 653, вказану в заголовку сполуку (160 мг, 64 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 155 (192 мг, 0,408 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,25-1,49 (2H, м), 1,82-1,95 (2H, м), 2,60 (2H, к, J=7,3 Гц), 2,76-2,90 (1H, м), 3,01-3,17 (1H, м), 3,62-3,74 (1H, м), 3,86 (3H, с), 3,96-4,15 (3H, м), 4,20-4,32 (1H, м), 4,52 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,05 (2H, к, J=9,2 Гц), 5,62 (2H, с), 6,55 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,61-7,69 (1H, м), 7,77-7,84 (1H, м), 8,03-8,09 (1H, м), 8,14 (1H, т, J=1,8 Гц).

Приклад 658

Одержання 6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-5-(2-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

5 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 653, вказану в заголовку сполуку (120 мг, 86 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 157 (104 мг, 0,237 ммоль).

10 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,16 (3H, т, $J=7,4$ Гц), 1,26-1,49 (2H, м), 1,81-1,95 (2H, м), 2,52-2,61 (2H, м), 2,77-2,91 (1H, м), 3,00-3,19 (1H, м), 3,56-3,77 (1H, м), 3,86 (3H, с), 3,88 (3H, с), 3,97-4,14 (3H, м), 4,19-4,33 (1H, м), 4,52 (1H, т, $J=5,4$ Гц), 5,08 (2H, к, $J=9,2$ Гц), 5,23 (2H, ш с), 6,32-6,40 (1H, м), 6,56 (1H, с), 6,76-6,85 (1H, м), 7,01-7,09 (1H, м), 7,17-7,28 (1H, м), 7,52 (1H, д, $J=7,6$ Гц).

Приклад 659

15 Одержання 6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-5-(4-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

20 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 653, вказану в заголовку сполуку (147 мг, 71 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 159 (157 мг, 0,358 ммоль).

25 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,16 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,24-1,48 (2H, м), 1,83-1,96 (2H, м), 2,62 (2H, к, $J=7,3$ Гц), 2,76-2,91 (1H, м), 3,02-3,17 (1H, м), 3,63-3,76 (4H, м), 3,83 (3H, с), 3,95-4,14 (3H, м), 4,20-4,33 (1H, м), 4,52 (1H, т, $J=5,4$ Гц), 5,11 (2H, к, $J=9,4$ Гц), 5,28 (2H, ш с), 6,50 (1H, с), 6,83-6,90 (2H, м), 6,96-7,05 (2H, м), 7,52 (1H, д, $J=7,7$ Гц).

Приклад 660

Одержання 5-(2-хлорбензил)-6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 653, вказану в заголовку сполуку (119 мг, 66 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 161 (138 мг, 0,312 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,18 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,26-1,47 (2H, м), 1,82-1,94 (2H, м), 2,53-2,61 (2H, м), 2,76-2,90 (1H, м), 3,02-3,17 (1H, м), 3,61-3,76 (1H, м), 3,86 (3H, с), 3,95-4,14 (3H, м), 4,19-4,33 (1H, м), 4,46-4,56 (1H, м), 5,06 (2H, к, J=9,4 Гц), 5,33 (2H, с), 6,45-6,55 (1H, м), 6,60 (1H, с), 7,21-7,32 (2H, м), 7,45-7,60 (2H, м).

Приклад 661

Одержання 6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 653, вказану в заголовку сполуку (123 мг, 65 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 165 (143 мг, 0,339 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,21 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,25-1,49 (2H, м), 1,82-1,94 (2H, м), 2,66 (2H, к, J=7,2 Гц), 2,77-2,95 (3H, м), 3,02-3,17 (1H, м), 3,62-3,75 (1H, м), 3,82 (3H, с), 3,95-4,35 (6H, м), 4,52 (1H, т, J=5,5 Гц), 5,12 (2H, к, J=9,4 Гц), 6,44 (1H, с), 7,16-7,35 (5H, м), 7,49 (1H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 662

Одержання 5-(3-хлорбензил)-6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 653, вказану в заголовку сполуку (261 мг, 71 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 167 (281 мг, 0,635 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,23-1,50 (2H, м), 1,81-1,95 (2H, м), 2,60 (2H, к, J=7,2 Гц), 2,76-2,92 (1H, м), 3,02-3,17 (1H, м), 3,64-3,76 (1H, м), 3,85 (3H, с), 3,95-4,15 (3H, м), 4,19-4,36 (1H, м), 4,52 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,09 (2H, к, J=9,4 Гц), 5,35 (2H, ш с), 6,55 (1H, с), 6,95-7,03 (1H, м), 7,07-7,15 (1H, м), 7,25-7,40 (2H, м), 7,55 (1H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 663

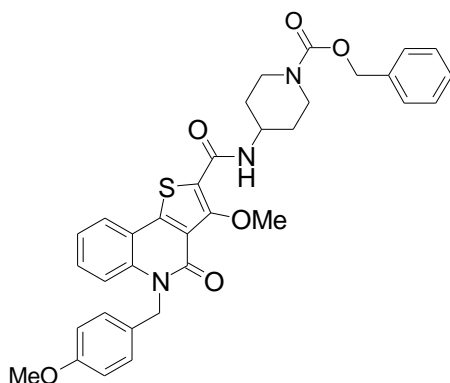
Одержання 5-(4-хлорбензил)-6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 653, вказану в заголовку сполуку (160 мг, 65 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 169 (188 мг, 0,425 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,16 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,23-1,49 (2H, м), 1,82-1,95 (2H, м), 2,59 (2H, к, J=7,2 Гц), 2,77-2,90 (1H, м), 3,00-3,17 (1H, м), 3,62-3,76 (1H, м), 3,84 (3H, с), 3,95-4,14 (3H, м), 4,21-4,34 (1H, м), 4,52 (1H, т, J=5,5 Гц), 5,09 (2H, к, J=9,4 Гц), 5,33 (2H, ш с), 6,53 (1H, с), 7,03-7,12 (2H, м), 7,34-7,42 (2H, м), 7,53 (1H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 664

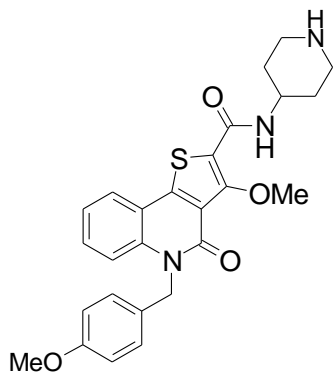
Одержання Бензил 4-({[3-метокси-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-карбоксилату



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (3,07 г, 79 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 13 (2,5 г, 6,31 ммоль) і бензил 4-амінопіперидин-1-карбоксилату гідрохлориду (2,56 г, 9,46 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,15-1,64 (2H, м), 1,87 (2H, ш д, J=9,6 Гц), 2,90-3,10 (2H, ш), 3,69 (3H, с), 4,00 (2H, д, J=11,4 Гц), 4,09 (4H, с), 5,10 (2H, с), 5,53 (2H, ш с), 6,87 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,28-7,40 (6H, м), 7,49-7,56 (2H, м), 7,80 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,00 (1H, д, J=8,4 Гц).

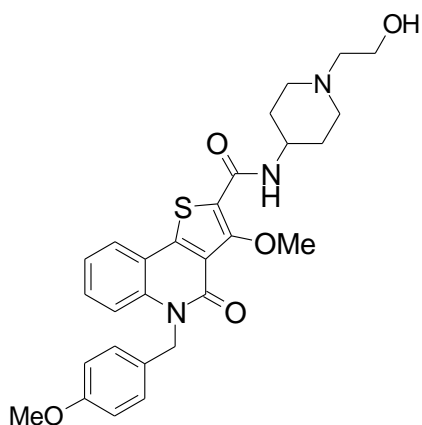
Приклад 665
Одержання 3-метокси-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду



Суміш сполуки Прикладу 664 (300 мг, 0,49 ммоль), 10 % Pd-C (60 мг) і ТГФ (20 мл)-метанол (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин в атмосфері водню. Каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували і перекристалізовували з метанол-діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (154 мг, 66 %) у вигляді блідо-жовтих кристалів.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,48 (2H, к, J=11,0 Гц), 1,82 (2H, д, J=9,6 Гц), 1,95-2,15 (1H, ш), 2,56 (2H, т, J=8,4 Гц), 2,93 (2H, д, J=12,6 Гц), 3,33 (3H, с), 3,70 (3H, с), 3,80-4,00 (1H, ш), 4,10 (3H, с), 5,53 (2H, ш с), 6,86 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,30 (1H, т, J=7,1 Гц), 7,49-7,58 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,00 (1H, д, J=7,8 Гц).

Приклад 666
Одержання N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

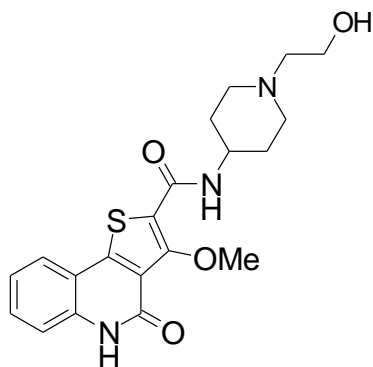


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 79, вказану в заголовку сполуку (110 мг, 68 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 665 (150 мг, 0,31 ммоль).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,55-1,74 (2H, м), 2,00-2,11 (2H, м), 2,36 (2H, т, $J=11,6$ Гц), 2,58 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 2,84 (3H, ш с), 3,65 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 3,75 (3H, с), 4,05-4,20 (1H, ш), 4,20 (3H, с), 5,53 (2H, ш с), 6,83 (2H, дд, $J=6,9$, 1,8 Гц), 7,17-7,26 (3H, м), 7,35 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,41-7,46 (1H, м), 7,64 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,85 (1H, дд, $J=7,8$, 1,5 Гц).

Приклад 667

Одержання N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-4-оксо-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

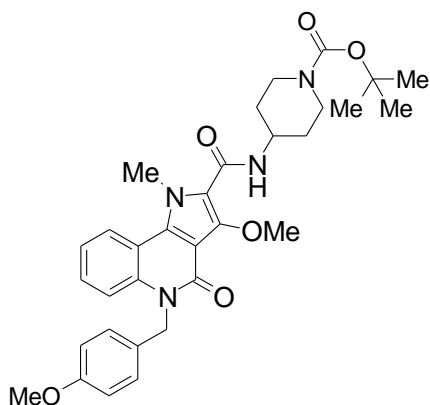


Розчин сполуки Прикладу 666 (110 мг, 0,21 ммоль), анізолу (91 мг, 0,84 ммоль) і трифторметансульфонової кислоти (0,5 мл) у трифтороцтовій кислоті (2 мл) перемішували при 80°C протягом 1 години. Після охолодження, реакційну суміш концентрували і залишок розподіляли між етилацетатом і насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат; етилацетат/гексан=1/1-2/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (60 мг, 71 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,60-1,76 (2H, м), 2,07 (2H, д, $J=14,4$ Гц), 2,36 (2H, т, $J=10,1$ Гц), 2,59 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 2,88 (2H, д, $J=11,4$ Гц), 3,65 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 3,70-3,80 (2H, ш), 4,00-4,15 (1H, м), 4,22 (3H, с), 6,76-6,85 (1H, м), 7,32 (1H, т, $J=8,1$ Гц), 7,51 (1H, т, $J=8,4$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 10,20-10,50 (1H, ш).

Приклад 668

Одержання трет-бутил 4-({[3-метокси-5-(4-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-карбоксилату

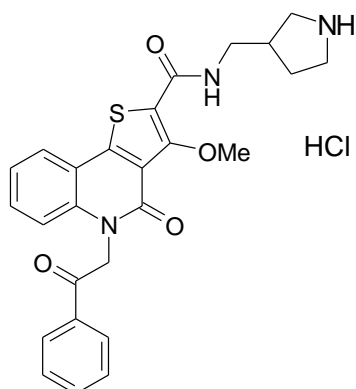


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (3,45 г, 95 %) одержували у вигляді твердої речовини бежевого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 107 (2,49 г, 6,35 ммоль) і трет-бутил 4-амінопіперидин-1-карбоксилату (2,54 г, 12,69 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,35-1,49 (11H, м), 1,85 (2H, дд, J=12,6, 2,7 Гц), 2,89-2,96 (2H, м), 3,69 (3H, с), 3,88 (2H, д, J=13,5 Гц), 3,96-4,09 (4H, м), 4,27 (3H, с), 5,40-5,60 (2H, ш), 6,83-6,88 (2H, м), 7,14 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,24-7,30 (1H, м), 7,41-7,49 (2H, м), 7,97 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,33 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 669

Одержання 3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-(піролідин-3-ілметил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду



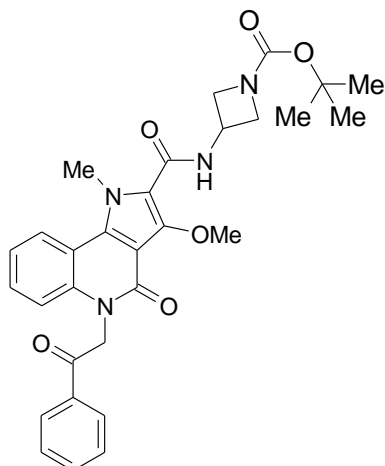
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, трет-бутил 3-([3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл)аміно)метилпіролідин-1-карбоксилат (530 мг, 72 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (500 мг, 1,27 ммоль) і 3-(амінометил)-1-Вос-піролідину (381 мг, 1,90 ммоль).

За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 500, вказану в заголовку сполуку (456 мг, 97 %) одержували у вигляді білого порошку із трет-бутил 3-([3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл)аміно)метилпіролідин-1-карбоксилату (530 мг, 0,92 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,55-1,73 (1H, м), 1,90-2,10 (1H, м), 2,55-2,70 (1H, м), 2,85-3,00 (1H, ш), 3,10-3,45 (5H, м), 4,05 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,49-7,67 (5H, м), 7,77 (1H, т, J=7,4 Гц), 8,05 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,25 (1H, т, J=5,9 Гц), 9,04 (2H, ш с).

Приклад 670

Одержання трет-бутил 3-([3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл)аміно)азетидин-1-карбоксилату

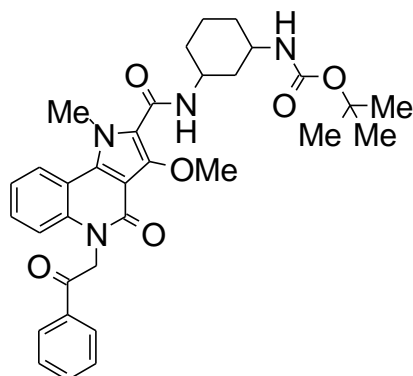


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (610 мг, 88 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (500 мг, 1,27 ммоль) і 3-аміно-1-Вос-азетидину (330 мг, 1,92 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,40 (9H, м), 3,85-3,95 (2H, м), 3,99 (3H, с), 4,14 (2H, т, J=7,8 Гц), 4,27 (3H, с), 4,62-4,74 (1H, м), 5,97 (2H, с), 7,31 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,38 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,48 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,64 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,16-8,19 (2H, м), 8,37 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,56 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 671

Одержання трет-бутил [3-({[3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)циклогексил]карбамату



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (395 мг, 66 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 7 (400 мг, 1,02 ммоль) і трет-бутил (3-аміноциклогексил)карбамату (285 мг, 1,33 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,98-1,46 (13 H, м), 1,65-1,90 (3 H, м), 2,00-2,12 (1 H, м), 3,23-3,42 (1 H, м), 3,73-3,88 (1 H, м), 3,96 (2 H, с), 4,04 (1 H, с), 4,30 (2 H, с), 4,35 (1 H, с), 5,97 (2 H, с), 6,76-6,94 (1 H, м), 7,24-7,42 (2 H, м), 7,43-7,53 (1 H, м), 7,63 (2 H, т, J=7,6 Гц), 7,71-7,80 (1 H, м), 7,86 (1 H, д, J=7,9 Гц), 8,12-8,22 (2 H, м), 8,31-8,42 (1 H, м).

Приклад 672

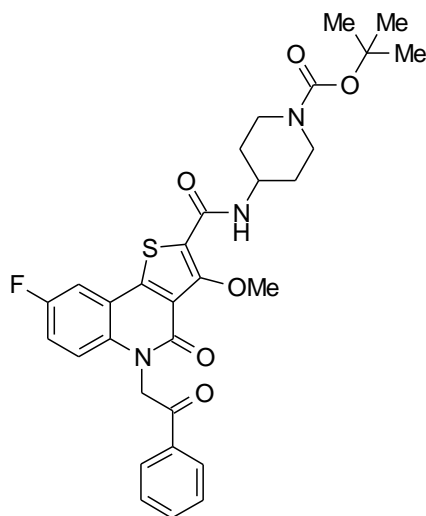
Одержання 2-(4-({[3-метокси-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетилацетату

Сполуку Прикладу 558 (500 мг, 0,87 ммоль), анізол (376 мг, 3,48 ммоль) і трифторметансульфонову кислоту (2 мл) розчиняли у трифтороцтовій кислоті (9 мл), і суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували, використовуючи ТГФ-етилацетат. Екстракт концентрували, одержуючи 3-метокси-1-метил-4-оксо-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід (1,10 г) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

До розчину 3-метокси-1-метил-4-оксо-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду (300 мг, 0,87 ммоль) і триетиламіну (88 мг, 0,87 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали ацетоксиацетилхлорид (119 мг, 0,87 ммоль) при охолодженні на льоду, і суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували. Одержану тверду речовину промивали сумішшю діетиловий етер-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (221 мг, 56 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,30-1,65 (2H, м), 1,80-2,00 (2H, м), 2,09 (3H, с), 2,90 (2H, т, J=11,4 Гц), 3,19 (2H, т, J=11,4 Гц), 3,70 (2H, д, J=13,5 Гц), 4,02-4,19 (4H, м), 4,28 (3H, с), 7,22 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,40-7,48 (2H, м), 7,93 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,24 (1H, д, J=8,4 Гц), 11,34 (1H, с).

Приклад 673
Одержання трет-бутил 4-({[8-фтор-3-метокси-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідротієно[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-карбоксилату



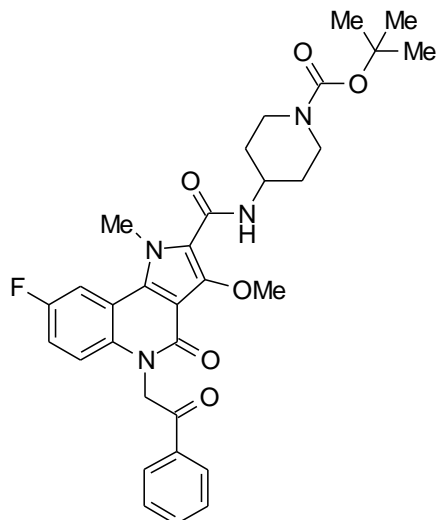
За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (486 мг, 84 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного

Прикладу 116 (400 мг, 0,97 ммоль) і трет-бутил 4-амінопіперидин-1-карбоксилату (234 мг, 1,2 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,40-1,53 (11H, м), 1,96-2,11 (2H, м), 2,92-3,10 (2H, м), 3,95-4,08 (2H, м), 4,10-4,24 (4H, м), 5,85 (2H, с), 6,99 (1H, дд, J=9,3, 4,3 Гц), 7,15-7,25 (1H, м), 7,50-7,62 (4H, м), 7,65-7,74 (1H, м), 8,05-8,16 (2H, м).

Приклад 674

Одержання трет-бутил 4-({[8-фтор-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-карбоксилату

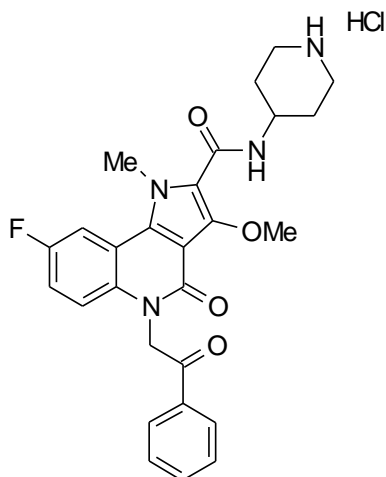


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (2,5 г, 87 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 119 (2,0 г, 4,9 ммоль) і трет-бутил 4-амінопіперидин-1-карбоксилату (1,2 г, 5,9 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,34-1,53 (11H, м), 1,89-2,13 (2H, м), 2,94-3,14 (2H, м), 3,89-4,07 (2H, м), 4,08-4,24 (4H, м), 4,46 (3H, с), 5,87 (2H, с), 6,93-7,04 (1H, м), 7,08-7,21 (1H, м), 7,48-7,60 (2H, м), 7,62-7,75 (2H, м), 7,94 (1H, дд, J=10,0, 2,8 Гц), 8,04-8,20 (2H, м).

Приклад 675

Одержання 8-фтор-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

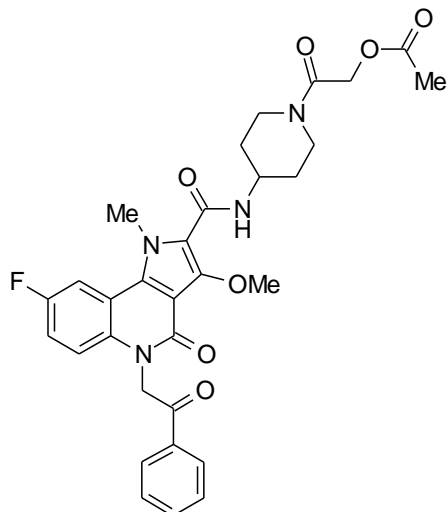


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 542, вказану в заголовку сполуку (1,6 г, 72 %) одержували у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору із сполуки Прикладу 674 (2,5 г, 4,3 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,62-1,86 (2H, м), 1,96-2,13 (2H, м), 2,95-3,14 (2H, м), 3,21-3,47 (2H, м), 3,95 (3H, с), 4,02-4,18 (1H, м), 4,27 (3H, с), 5,98 (2H, с), 7,23-7,51 (2H, м), 7,57-7,68 (2H, м), 7,71-7,84 (1H, м), 8,04-8,26 (4H, м), 8,64 (2H, ш с).

Приклад 676

- 5 Одержання 2-[4-({[8-фтор-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл]карбоніл}аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетилацетату



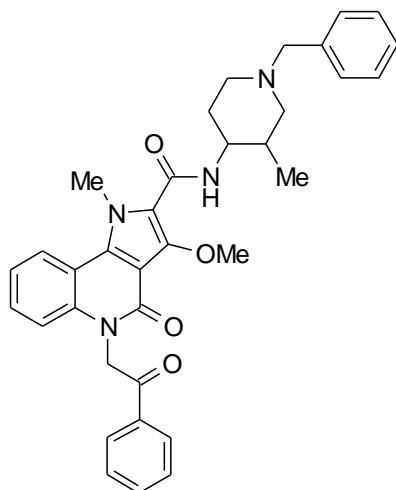
- 10 За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 544, вказану в заголовку сполуку (293 мг, 87 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Прикладу 675 (300 мг, 0,57 ммоль).

- 15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,30-1,65 (2H, м), 1,82-1,96 (2H, м), 2,08 (3H, с), 2,80-2,96 (1H, м), 3,08-3,26 (1H, м), 3,65-3,78 (1H, м), 3,96 (3H, с), 4,02-4,22 (2H, м), 4,30 (3H, с), 4,74-4,85 (2H, м), 5,97 (2H, с), 7,29-7,50 (2H, м), 7,57-7,68 (2H, м), 7,72-7,81 (1H, м), 7,98-8,06 (1H, м), 8,07-8,21 (3H, м).

Приклад 677

- Одержання N-(1-бензил-3-метилпіперидин-4-іл)-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

20



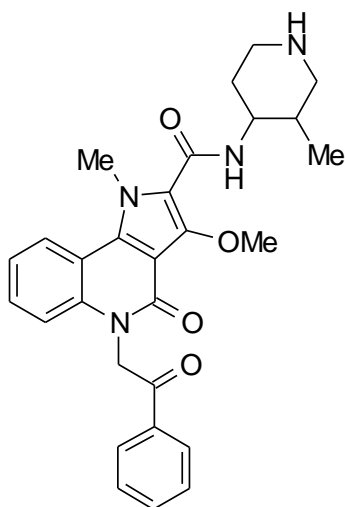
- 25 До розчину 1-бензил-3-метилпіперидин-4-ону (227 мг, 1,1 ммоль) і ацетату амонію (861 мг, 11 ммоль) у метанолі (9,0 мл) при охолодженні на льоду додавали триацетоксиборгідрид натрію (750 мг, 3,5 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали 1N розчином гідроксиду натрію і водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку, сполуки Допоміжного Прикладу 28

(396 мг, 1,0 ммоль) і HOBt (151 мг, 1,1 моль) у ДМФ (7,0 мл) додавали WSCD (215 мг, 1,1 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і пропускали через аміносилікагель. Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; етилацетат/гексан=30/70-100/0) і перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (373 мг, 64 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,83-1,01 (3H, м), 1,49-2,40 (5H, м), 2,56-2,89 (1H, м), 3,22-3,59 (3H, м), 3,94-4,04 (3H, м), 4,07-4,20 (1H, м), 4,25-4,41 (3H, м), 5,98 (2H, с), 7,16-7,42 (7H, м), 7,43-7,54 (1H, м), 7,58-7,69 (2H, м), 7,72-7,81 (1H, м), 7,82-7,94 (1H, м), 8,10-8,23 (2H, м), 8,28-8,45 (1H, м).

Приклад 678

Одержання 3-метокси-1-метил-N-(3-метилпіперидин-4-іл)-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-карбоксаміду

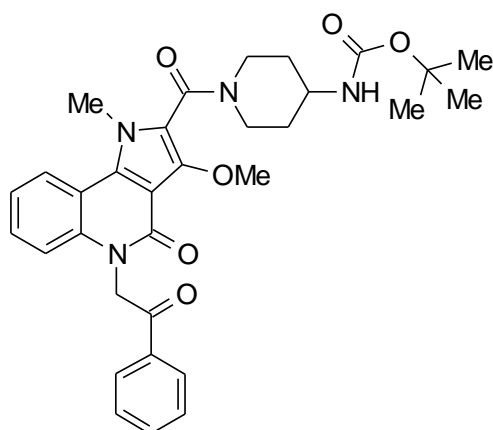


До розчину сполуки Прикладу 677 (373 мг, 0,65 ммоль) у ТГФ (40 мл) додавали 1-хлоретилхлорформіат (0,67 мл, 6,5 моль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. При охолодженні на льоду додавали 1-хлоретилхлорформіат (0,67 мл, 6,5 моль) і діізопропілетиламін (0,30 мл, 3,2 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок промивали діетиловим етером. Залишок розчиняли у метанолі (50 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 годин, і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на аміносилікагелі (елюат; метанол/етилацетат=0/100-10/90) і перекристалізовували з етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (90 мг, 29 %) у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,83-0,95 (3H, м), 1,21-2,35 (5H, м), 2,60-3,01 (3H, м), 3,94-4,08 (3H, м), 4,11-4,22 (1H, м), 4,26-4,41 (3H, м), 5,98 (2H, с), 7,22-7,42 (2H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,59-7,69 (2H, м), 7,71-8,00 (2H, м), 8,12-8,22 (2H, м), 8,32-8,45 (1H, м).

Приклад 679

Одержання трет-бутил (1-([3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-c]хінолін-2-іл]карбоніл)піперидин-4-іл)карбамату

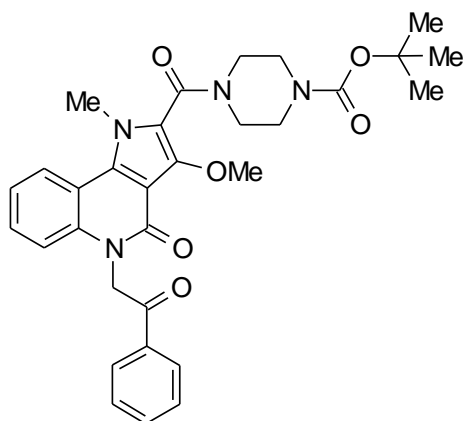


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (440 мг, 86 %) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (350 мг, 0,90 ммоль) і трет-бутил піперидин-4-ілкарбамату (198 мг, 0,99 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,25-1,51 (11H, м), 1,68-1,94 (2H, м), 2,91-3,07 (1H, м), 3,10-3,27 (1H, м), 3,47-3,65 (1H, м), 3,67-3,82 (1H, м), 3,88 (3H, с), 3,95-4,06 (3H, м), 4,29-4,48 (1H, м), 5,97 (2H, с), 6,93 (1H, д, J=6,2 Гц), 7,24-7,51 (3H, м), 7,57-7,69 (2H, м), 7,70-7,83 (1H, м), 8,11-8,23 (2H, м), 8,32 (1H, дд, J=8,3, 1,1 Гц).

Приклад 680

Одержання трет-бутил 4-{{3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-іл}карбоніл}піперазин-1-карбоксилату

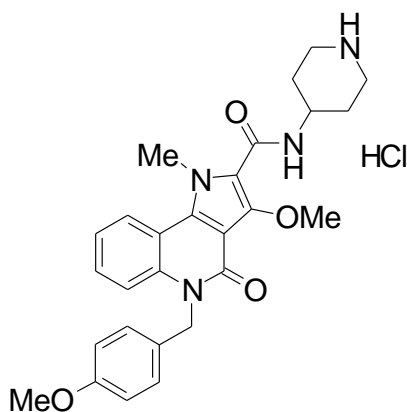


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 25, вказану в заголовку сполуку (571 мг, кільк.) одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із сполуки Допоміжного Прикладу 28 (400 мг, 1,0 ммоль) і трет-бутил піперазин-1-карбоксилату (210 мг, 1,1 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,49 (9H, с), 3,43-3,88 (8H, м), 4,05 (3H, с), 4,08-4,12 (3H, м), 5,89 (2H, с), 7,01-7,10 (1H, м), 7,20-7,31 (1H, м), 7,35-7,44 (1H, м), 7,50-7,59 (2H, м), 7,62-7,71 (1H, м), 8,07-8,14 (2H, м), 8,20 (1H, дд, J=8,2, 1,2 Гц).

Приклад 681

Одержання 3-метокси-5-(4-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-N-піперидин-4-іл-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду гідрохлориду

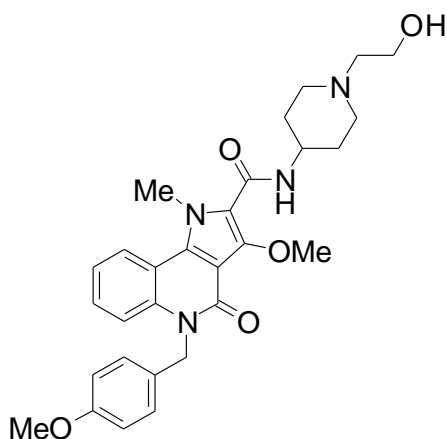


До розчину сполуки Прикладу 558 (500 мг, 0,87 ммоль) в етилацетаті (15 мл) додавали 4N розчин гідрохлориду в етилацетаті (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Одержаний залишок збирали за допомогою фільтрації, промивали діетиловим етером і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (440 мг, 99 %) у вигляді блідо-рожевого порошку.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,78 (2H, к, J=10,3 Гц), 2,05 (2H, д, J=10,8 Гц), 3,06 (2H, т, J=10,7 Гц), 3,26-3,33 (2H, м), 3,63 (3H, с), 4,02 (3H, с), 4,09-4,13 (1H, м), 4,24 (3H, с), 5,40-5,60 (2H, ш), 6,86 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,14 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,25-7,30 (1H, м), 7,42-7,49 (2H, м), 8,15 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,33 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,60-8,90 (2H, ш).

Приклад 682

Одержання N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-5-(4-метоксибензил)-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

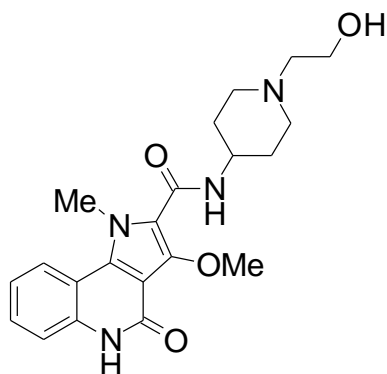


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 79, вказану в заголовку сполуку (1,91 г, 75 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Прикладу 681 (2,50 г, 4,89 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,58 (2H, к, J=9,9 Гц), 1,85 (2H, д, J=9,6 Гц), 2,18 (2H, т, J=9,9 Гц), 2,40 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,78 (2H, д, J=11,4 Гц), 3,50 (2H, к, J=6,0 Гц), 3,69 (3H, с), 3,70-3,85 (1H, ш), 4,04 (3H, с), 4,29 (3H, с), 4,35-4,40 (1H, м), 5,40-5,65 (2H, ш), 6,86 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,14 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,24-7,30 (1H, м), 7,42-7,49 (2H, м), 7,91 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,33 (1H, д, J=8,1 Гц).

Приклад 683

Одержання N-[1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксаміду

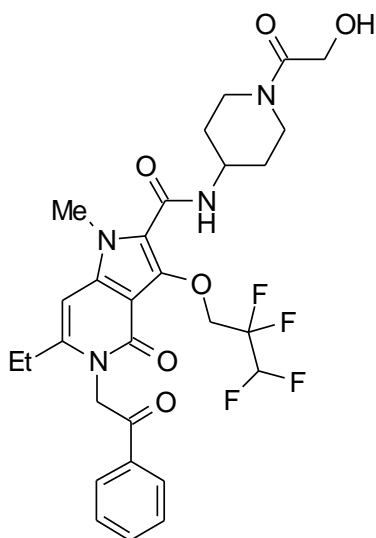


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 672, вказану в заголовку сполуку (457 мг, 33 %) одержували у вигляді білих кристалів із сполуки Прикладу 682 (1,79 г, 3,45 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,50-1,60 (2H, м), 1,83 (2H, д, J=10,2 Гц), 2,18 (2H, т, J=10,4 Гц), 2,40 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,65-2,85 (2H, м), 3,50 (2H, к, J=6,0 Гц), 3,75-3,90 (1H, м), 4,03 (3H, с), 4,29 (3H, с), 4,38 (1H, т, J=5,4 Гц), 7,22 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,40-7,45 (2H, м), 7,84 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,24 (1H, д, J=8,1 Гц), 11,33 (1H, с).

Приклад 684

Одержання 6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду

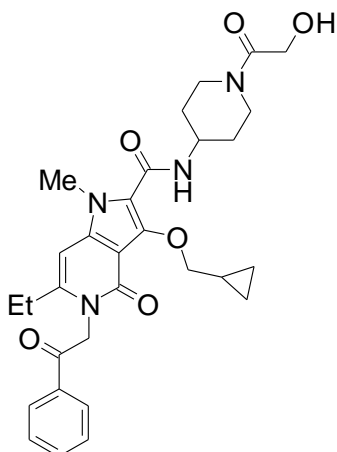


За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 140, вказану в заголовку сполуку (224 мг, 74 %) одержували у вигляді білого порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 175 (234 мг, 0,50 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,19 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,24-1,48 (2H, м), 1,82-1,95 (2H, м), 2,58 (2H, к, J=7,4 Гц), 2,70-2,89 (1H, м), 3,00-3,16 (1H, м), 3,62-3,78 (1H, м), 3,87 (3H, с), 3,96-4,15 (3H, м), 4,23-4,38 (1H, м), 4,53 (1H, т, J=5,4 Гц), 4,94 (2H, т, J=14,7 Гц), 5,63 (2H, с), 6,53 (1H, с), 6,66 (1H, тт, J=52,0, 5,2 Гц), 7,52 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,57-7,66 (2H, м), 7,70-7,78 (1H, м), 8,08-8,16 (2H, м).

Приклад 685

Одержання 3-(циклопропілметокси)-6-етил-N-[1-(гідроксиацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксаміду



За методикою, подібною до методики наведеної у Прикладі 140, вказану в заголовку сполуку (100 мг, 76 %) одержували у вигляді безбарвного порошку із сполуки Допоміжного Прикладу 177 (98 мг, 0,24 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,19-0,27 (2H, м), 0,46-0,55 (2H, м), 1,06-1,20 (1H, м), 1,18 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,25-1,56 (2H, м), 1,84-2,00 (2H, м), 2,57 (2H, к, J=7,3 Гц), 2,77-2,94 (1H, м), 3,04-3,20 (1H, м), 3,60-3,75 (1H, м), 3,91 (3H, с), 3,96-4,13 (3H, м), 4,17 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,20-4,32 (1H, м), 4,51 (1H, т, J=5,5 Гц), 5,59 (2H, с), 6,48 (1H, с), 7,56-7,66 (2H, м), 7,69-7,81 (2H, м), 8,07-8,15 (2H, м).

Приклад Рецепттури 1

Фармацевтичний агент, що містить сполуку представленого винаходу як активний компонент, можна одержати, наприклад, згідно з наступною рецептурою.

1. капсула

(1) сполука, одержана у Прикладі 25	40 мг
(2) лактоза	70 мг
(3) мікрокристалічна целюлоза	9 мг
(4) стеарат магнію	1 мг
1 капсула	120 мг

(1), (2), (3) і 1/2 компонента (4) змішують, гранулюють і туди додають залишок (4) і одержаною сумішшю наповнюють желатинові капсули.

2. таблетка

(1) сполука, одержана Прикладі 25	40 мг
(2) лактоза	58 мг
(3) кукурудзяний крохмаль	18 мг
(4) мікрокристалічна целюлоза	3,5 мг
(5) стеарат магнію	0,5 мг
1 таблетка	120 мг

(1), (2), (3), 2/3 (4) і 1/2 (5) змішують і гранулюють. Залишок (4) і (5) додають до гранул. Суміш пресують у таблетки

Приклад Рецепттури 2

Сполуку, одержану в Прикладі 25 (50 мг), розчиняють згідно з Японською Фармакопеею в дистильованій воді для ін'єкції (50 мл) і доводять згідно з Японською Фармакопеею дистильованою водою для ін'єкції до 100 мл. Цей розчин фільтрують за стерильних умов. Відбирають розчин (1 мл) і наповнюють ним пляшечку для ін'єкції за стерильних умов, сублімують і запечатують.

Експериментальні Приклади

Методи генної інженерії, описані в Експериментальних Прикладах нижче, засновані на методах, описаних в книзі (Maniatis та ін., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989), та доданому протоколі реагентів.

Експериментальний Приклад 1. Конструювання Gli репортерної плазміди

Gli репортерну плазмід конструювали шляхом інсерції 8 x Gli-зв'язувального сайту та курчагого δ-кристалінового промотора перед luc+ гена pGL3 (Promega).

δ-Кристаліновий промотор клонували з використанням ПЦР-метода, використовуючи, як набір праймерів, синтетичні ДНК

5'-GAAGATCTGCCAGCCCAGGCTCCGGGGC-3' (SEQ ID NO: 1)

5'-CCCAAGCTTCTGCCCGCACAGCCCTGCTC-3' (SEQ ID NO: 2)

5 одержані з посиланням на основну послідовність, описану в зразках GenBank під No.; X02187, та курчачий геном ДНК (Clontech) як матрицю. ПЦР реакцію здійснювали, використовуючи Pfu Turbo (Stratagene) і наступний доданий протокол. Отриманий 108 bp фрагмент розщеплювали рестрикційними ферментами BglII та HindIII, і здійснювали інсерцію в BglII-HindIII сайт pGL3 з одержанням плазмідного pGL3/δ-сру промотора.

10 Як 8 x Gli-зв'язувальний сайт, з синтетичної ДНК отримували послідовність, що містила вісім 9-bp Gli зв'язувальних консенсусних послідовностей (GACCACCCA), описаних в роботі Yoop та ін., J. Biol. Chem., том 273, стор. 3496-3501 (1998). Тобто, дві синтетичні ДНК,

5'-

GGGGTACCGACCAACCCAGACCAACCCAGACCAACCCAGACCAACCCAGACCAACCCAG
15 ACCACCCAGACCAACCCAAGATCTTC-3' (SEQ ID NO: 3)

5'-

GAAGATCTTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCT
GGGTGGTCTGGGTGGTCTGGTACCCC-3' (SEQ ID NO: 4)

20 нагрівали при 95 °C протягом 2 хвилин та інкубували при 37 °C протягом 1 години для анелювання з одержанням дволанцюгової ДНК визначених вище двох синтетичних ДНК. Отриману дволанцюгову ДНК розщеплювали рестрикційними ферментами BglII та KpnI, і здійснювали інсерцію отриманого ДНК фрагмента в BglII-KpnI сайт pGL3/δ-сру промотора для конструювання плазмідного pGL3/δ-сру промотора, 8 x Gli зв'язувального сайту, тобто, Gli ре портерної плазмиди.

25 Експериментальний Приклад 2. Конструювання плазмиди для експресії мишачого Shh-N кінцевого фрагмента

Як матеріал для конструювання плазмиди для експресії Shh-N кінцевого фрагменту, спочатку клонували кДНК мишачого Shh гена.

30 кДНК мишачого Shh гена клонували методом 'вкладеної' ПЦР з використанням кДНК 11-денного мишачого плоду (Clontech) як матриці. Послідовність праймера отримували з посиланням на основну послідовність, описану в зразках GenBank під No.; NM_009170.

Як набір праймерів для 1^{ої} ПЦР використовували

5'-CTGGGTGGGGATCGGAGACA-3' (SEQ ID NO: 5)

5'-GCGCTTTCCCATCAGTTCCTTATT-3' (SEQ ID NO: 6),

35 і як набір праймерів для 2^{ої} ПЦР використовували

5'-GGGGTACCATGCTGCTGCTGCTGGCCA-3' (SEQ ID NO: 7)

5'-GCTCTAGATCAGCTGGACTTGACCGCCA-3' (SEQ ID NO: 8). ПЦР реакцію здійснювали з використанням Pfu Turbo (Stratagene) і наступного доданого протоколу. Отриманий ПЦР-продукт клонували чкДНК3.1 (+) (Invitrogen), і підтверджували вставлену основну послідовність.

40 Використовуючи послідовність кДНК мишачого Shh гена, отриману як матрицю, як згадувалось вище, отримували ПЦР-методом часткову кДНК послідовність, в якій стоп-кодон (TGA) додавали до 3'-термінальної кДНК послідовності, що кодує 1-198 амінокислотні послідовності мишачого Shh гена. Як набір праймерів використовували

5'-ATGCTGCTGCTGCTGGCCAG-3' (SEQ ID NO: 9)

45 5'-TCAGCCGCCGATTTGGCCG-3' (SEQ ID NO: 10).

PCR-реакцію здійснювали, використовуючи Pfu Turbo (Stratagene) і наступний доданий протокол. Отриманий ПЦР-продукт клонували чкДНК3.1 (+) (Invitrogen), і підтверджували вставлену основну послідовність.

50 Таким же чином, як згадувалось вище, конструювали плазмиду для експресії N-кінцевого фрагмента мишачого Shh-гена, чкДНК3.1/mShh-N.

Експериментальний Приклад 3. Одержання N-кінцевого фрагмента мишачого Shh-гена рекомбінантного типу

55 HEK293 клітини вирощували в D-MEM середовищі (Invitrogen), що містило 10 % ембріональної бичачої сироватки в чашках діаметром 10 см, і вносили в клітини чкДНК3.1/mShh-N, використовуючи FuGENE6 (Roche Applied Science). Після цього, HEK293 клітини культивували в інкубаторі в атмосфері діоксиду вуглецю при 37 °C протягом 24 годин, і середовище замінювали на D-MEM середовище (Invitrogen), яке містило 2 % ембріональної бичачої сироватки. Після культивування протягом 48 годин шляхом фільтрації з використанням фільтра (0,22 мкм) отримували культуральну надосадову рідину, яка містила N-кінцевий
60 фрагмент мишачого Shh-гена рекомбінантного типу.

Експериментальний Приклад 4. Введення плазмід для Gli-1 експресії та репортерної плазмід в NIH-3T3 клітини та утворення експресуючих клітин

Використовуючи D-MEM середовище (Invitrogen), що містило 10 % ембріональної бичачої сироватки, експресійну плазмиду чкДНК3.1 та Gli репортерну плазмиду (pGL3/δ-сгу промотор, 8 x Gli зв'язувальний сайт), отриману способом Експериментального Прикладу 1, вводили NIH-3T3 клітини, вирощені в чашках діаметром 10 см, із застосуванням FuGENE6 (Roche Applied Science).

Після культивування протягом 24 годин клітини вилучали, суспендували в D-MEM середовищі, що містило 10 % ембріональної бичачої сироватки, доповнювали Geneticin (Life Technologies Oriental, Inc.) до кінцевої концентрації 500 мг/мл, розводили до концентрації 10^4 клітин/мл, поміщали в 96-лунковий планшет і культивували в інкубаторі в атмосфері діоксиду вуглецю при 37 °C з одержанням трансформованої клітинної лінії, резистентної до Geneticin.

Отриману трансформовану клітинну лінію культивували в 96-лунковому планшеті, додавали N-кінцевий фрагмент мишачого Shh-гена, отриманого в Експериментальному Прикладі 3, і виділяли NIH-3T3/Gli репортерну клітину, яка є клітинною лінією, здатною індукувати експресію люциферази.

Експериментальний Приклад 5. Оцінка сполуки

NIH-3T3/Gli репортерні клітини, що культивували в D-MEM середовищі (Invitrogen), яке містило 10 % ембріональної бичачої сироватки, поміщали в 96-лунковий прозорий планшет при концентрації 1×10^4 клітин/лунка, і культивували протягом ночі в інкубаторі в атмосфері діоксиду вуглецю при 37 °C. Середовище видаляли, додавали сполуку (50 мкл) і культуральну надосадову рідину N-кінцевого фрагмента мишачого Shh-гена, що експресує HEK293 (D-MEM середовище містило 2 % ембріональної бичачої сироватки, 50 мкл), і клітини культивували протягом 48 годин в інкубаторі в атмосфері діоксиду вуглецю при 37 °C. Додавали Bright-Glo (Promega, 50 мкл), і суміш перемішували, після чого вимірювали активність люциферази за допомогою EnVision (PerkinElmer). Ступінь інгібування розраховували на основі активності люциферази контрольного зразка без додавання сполуки, прийнятої за 100. Результати наведені в Таблиці нижче. Концентрацію сполуки та ступінь інгібування аналізували з використанням PRISM3.00 (програма забезпечення GraphPad), на основі яких розраховували значення IC_{50} сполуки (концентрація сполуки, необхідна для досягнення 50 % максимального значення ступеня інгібування).

IC_{50} значення сполук Прикладів 2, 3, 9, 13, 16, 17, 22, 27, 32, 41, 43, 45, 48, 50, 51, 52, 53, 56, 69, 71, 73, 74, 79, 92, 102, 109 та 115 були не більшими, ніж 1 мкМ.

Таблиця 3

Приклад	Ступінь інгібування (%) при 1 мкМ
2	100
3	100
9	100
13	100
16	100
17	99
22	91
27	100
32	95
41	100
43	100
45	100
48	10
50	100
51	100
52	95
53	95
56	100
69	100
71	100
73	100
74	100

79	100
92	100
102	80
109	100
115	100
118	100
124	100
131	100
132	100
135	100
136	100
137	100
138	100
139-1)	100
140	100
141	100
142	100
143-1)	100
510	100
517	100
522	100
562	100
563	100
583	100
584	100
643	100
644	100
650	100
654	100
656	100
657	100
658	100
660	100
661	100

Експериментальний Приклад 6. Дослідження протипухлинної активності in vivo

Згідно з описом в роботі Sasaki, K. та ін., (2006) Cancer Res. 66: 4215-4222, антипухлинний ефект сполуки оцінювали, використовуючи модель мишачої медулобластоми, викликаной алогенною трансплантацією. Більш точно, мишу з мутантним геном в білку Patched 1 (назва лінії: Ptch1tm1Mps/J) отримували від The Jackson Laboratory і мишу з мутантним p53 геном (назва лінії: P53N4-M, номенклатура: B6.129-Trp53tm/BrdN4) отримували від Taconic, а мишу фенотипу Patched 1(+/-), p53(-/-) отримували спарюванням. Пухлинну тканину медулобластоми, що спонтанно виникла в мозочку 7- – 9-тижневої миші з Patched 1(+/-), p53(-/-) відбирали і підшкірно трансплантували 'голій' миші (назва лінії: CAnN.Cg-Foxn1^{nu}/CrlCrlj).

Дослідження протипухлинної дії здійснювали з використанням пухлини, пересадженої підшкірною трансплантацією. Пухлинне утворення виділяли за допомогою 40 мкм клітинного фільтра (BD Biosciences, Катал. номер 352340), суспензію пухлини отримували в L-15 середовищі Лейбовіца (GIBCO, Катал. номер 11415-114) в 2-кратній кількості по відношенню до маси пухлини, змішували з еквівалентною кількістю матригелю (BD Biosciences, Катал. номер 356237) і підшкірно трансплантували миші в кількості 100 мкл на місце трансплантації. Вимірювали діаметр пухлини після трансплантації і, коли розмір пухлини досягав 150-250 мм³, розпочинали протипухлинні дослідження, використовуючи по 5 мишей на групу.

Досліджувану сполуку готували для досягнення дози 6,25 мг/кг в 0,5 % суспензії в метилцелюлозі (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Катал. номер SM-100), і орально вводили двічі на день протягом 2 тижнів. Розмір пухлини оцінювали за довшим діаметром та коротшим діаметром пухлини, вимірюваними електронним штангенциркулем з ноніусом. Після початку дослідження розмір пухлини вимірювали кожні 2 або 3 дні і оцінювали ступінь росту розміру пухлини. Була підтверджена інгібіторна дія на ріст пухлини 95 % або вище в кожній групі, в якій

призначалась досліджувана сполука. Ступінь росту розміру пухлини під дією кожної досліджуваної сполуки в кінці дослідження наведено в наступній Таблиці.

Ступінь росту пухлини та результати значних відмінностей в дослідженні кожної сполуки показано в Таблиці. Ступінь росту розміру пухлини (T/C) розраховували згідно з наступною формулою:

Ступінь росту (T/C) = ((розмір пухлини в групі, в якій вводилась сполука, в кінці введення)-(розмір пухлини в групі, в якій вводилась сполука, на початку введення))/((розмір пухлини в контрольній групі в кінці введення)-(розмір пухлини в контрольній групі на початку введення))X100.

Таблиця 4

Приклад	T/C (%)	Значення Р (тест Даннета)
79-1)	0.8	≤0,001
124-1)	2.0	≤0,001
139-1)	0.4	≤0,001
140-1)	5,3	≤0,001
143-1)	0,0	≤0,001

Вищенаведені результати підтверджують, що сполука даного винаходу виявляє протипухлинну дію.

Промислова придатність

Оскільки сполука даного винаходу виявляє потужну Smo інгібаторну дію, може бути отриманий корисний засіб для профілактики або лікування захворювань, пов'язаних із Smo (наприклад, раку і т.п.). Крім того, оскільки сполука даного винаходу виявляє також надзвичайні характеристики ефективності експресії, фармакокінетики, розчинності, взаємодії з іншими фармацевтичними продуктами, безпечності та стабільності, вона є придатною як фармацевтичний агент.

Дана заявка базується на заявках № № 2008-045134 і 2008-256755, поданих в Японії, вміст яких включений у всій їх повноті як посилання.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед

<120> КОНДЕНСОВАНА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНА ПОХІДНА ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

<130> 091350

<150> JP2008-045134

<151> 2008-02-26

<150> JP2008-256755

<151> 2008-10-01

<160> 10

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 28

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> ПЦР праймер

<400> 1

gaagatctgc cagcccaggc tccggggc 28

<210> 2

<211> 29

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> ПЦР праймер

<400> 2

ccsaagcttc tgcccgaca gccctgctc 29

<210> 3

<211> 88

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> синтетична ДНК для 8 х Gli-зв'язувального сайту

<400> 3

ggggtaccga ccassagac caccagacc accagacca cccagaccac ccagaccacc 60

cagaccacc agaccacca agatcttc 88

<210> 4

<211> 88
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> синтетична ДНК для 8 х Gli-зв'язувального сайту

<400> 4
 gaagatcttg ggtggtctgg gtggctctggg tggctctgggt ggtctgggtg gtctgggtgg 60
 tctgggtggt ctgggtggtc ggtacccc 88

<210> 5
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> ПЦР праймер

<400> 5
 ctgggtgggg atcgagagaca 20

<210> 6
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> ПЦР праймер

<400> 6
 gcgcttccc atcagttcct tatt 24

<210> 7
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> ПЦР праймер

<400> 7
 ggggtaccat gctgctgctg ctggcca 27

<210> 8
 <211> 28
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>
 <223> ПЦР праймер

<400> 8
gctctagatc agctggactt gaccgcca 28

<210> 9
<211> 20
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> ПЦР праймер

<400> 9
atgctgctgc tgctggccag 20

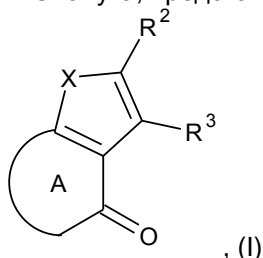
<210> 10
<211> 20
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> ПЦР праймер

<400> 10
tcagccgccg gatttgcccg 20

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука, представлена формулою



в якій

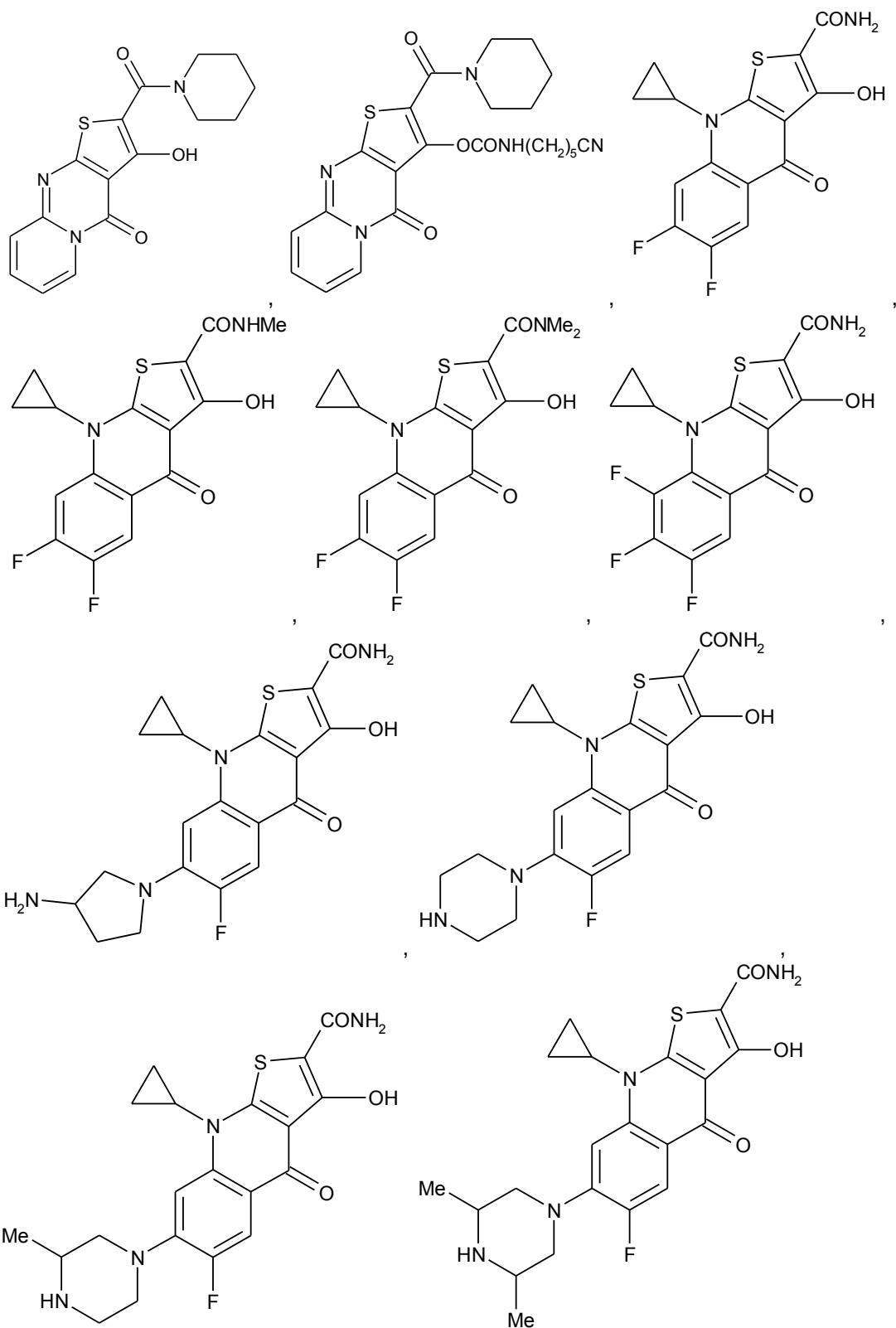
кільце А є 5-7-членним кільцем, що необов'язково має замісник(и), причому замісники є необов'язково зв'язаними один з іншим з утворенням кільця;

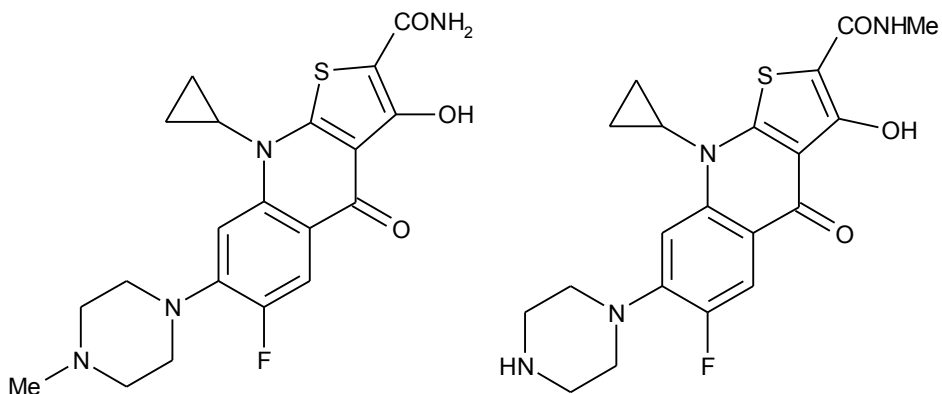
10 Х означає О, S або NR¹ (R¹ означає атом водню або вуглеводневу групу, що необов'язково має замісник(и));

R² означає карбамоїл, що необов'язково має замісник(и); і

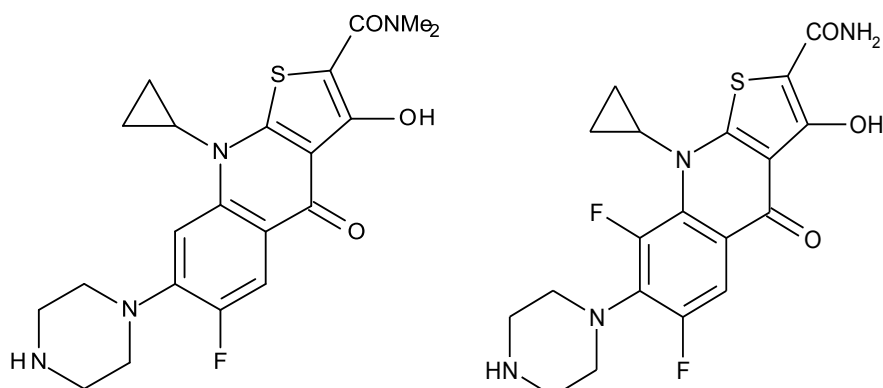
R³ означає гідрокси, що необов'язково має замісник(и),

за винятком наступних сполук:

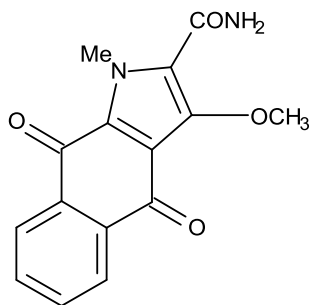




,



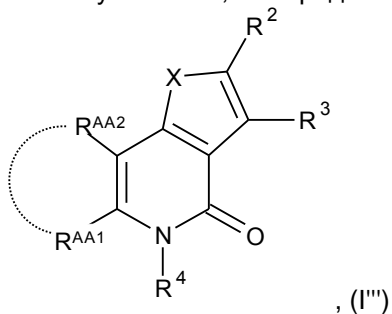
,



;

або її сіль.

5 2. Сполука за п. 1, яка представлена формулою



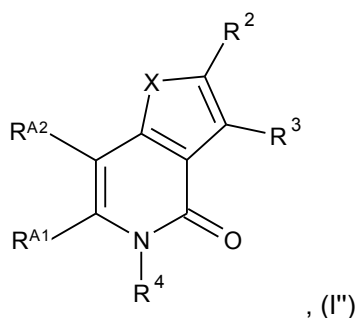
в якій

X, R² і R³ є такими, як визначено в п. 1,

R^{AA1} і R^{AA2} є однаковими або різними і кожний є атомом водню або замісником, або R^{AA1} і R^{AA2} є необов'язково зв'язаними один з іншим з утворенням 5-7-членного кільця, що необов'язково має замісник(и), і

R⁴ означає атом водню або вуглеводневу групу, що необов'язково має замісник(и).

3. Сполука за п. 2, яка представлена формулою



в якій

X, R² і R³ є такими, як визначено в п. 1,

R^{A1} і R^{A2} є однаковими або різними і кожний є атомом водню або замісником, і

5 R⁴ означає атом водню або вуглеводневу групу, що необов'язково має замісник(и).

4. Сполука за п. 3, в якій X означає O, S або N(C₁₋₆алкіл),

R² означає карбамойл, що необов'язково має замісник(и),

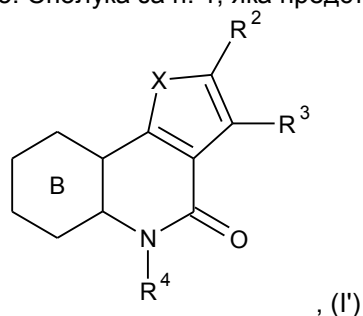
R³ означає гідрокси, що необов'язково має C₁₋₆алкіл, який необов'язково має замісник(и),

R^{A1} означає атом водню або C₁₋₆алкільну групу,

10 R^{A2} означає атом водню або C₁₋₆алкільну групу, і

R⁴ означає атом водню або C₁₋₆алкіл, що необов'язково має замісник(и).

5. Сполука за п. 1, яка представлена формулою



в якій

15 X, R² і R³ є такими, як визначено в п. 1,

кільце B є 6-членним кільцем, що необов'язково має замісник(и); і

R⁴ означає атом водню або вуглеводневу групу, що необов'язково має замісник(и).

6. Сполука за п. 5, в якій кільце B є 6-членним кільцем, що необов'язково має замісник(и), X є O, S або N(C₁₋₆алкіл),

20 R² означає карбамойл, що необов'язково має замісник(и),

R³ означає гідрокси, що необов'язково має C₁₋₆алкіл, який необов'язково має замісник(и) і

R⁴ означає атом водню або C₁₋₆алкіл, що необов'язково має замісник(и).

7. N-[1-(2-гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід або його сіль.

25 8. N-[1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-3-метокси-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]хінолін-2-карбоксамід або його сіль.

9. 3-Етоксі-6-етил-N-[1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксамід або його сіль.

30 10. N-[1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-1,6-диметил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксамід або його сіль.

11. 6-Етил-N-[1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенілетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)-4,5-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксамід або його сіль.

12. Проліки сполуки, визначеної в п. 1.

13. Фармацевтичний агент, що містить сполуку за п. 1 або її сіль.

35 14. Фармацевтичний агент за п. 13, який є Smo-інгібітором.

15. Фармацевтичний агент за п. 13, який є агентом для профілактики або лікування раку.

16. Спосіб інгібування Smo у ссавця, згідно з яким вводять ссавцю ефективну кількість сполуки за п. 1 або її проліків.

40 17. Спосіб профілактики або лікування раку у ссавця, згідно з яким вводять ссавцю ефективну кількість сполуки за п. 1 або її проліків.

18. Застосування сполуки за п. 1 або її проліків для виробництва Smo-інгібітора.

19. Застосування сполуки за п. 1 або її проліків для виробництва агента для профілактики або лікування раку.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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