



УКРАЇНА

(19) UA (11) 70960 (13) C2

(51) 7 C07D215/42, A61K31/47, C07D221/16,
215/46, 417/12, 413/12МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 4-АМІНОЗАМІЩЕНІ-2-ЗАМІЩЕНІ-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОХІНОЛІНИ ЯК ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНУ, ЯКИЙ ПЕРЕНОСИТЬ ХОЛЕСТЕРИЛОВИЙ ЕТЕР

1

2

(21) 2001031791

(22) 10.09.1999

(24) 15.11.2004

(86) PCT/IB99/01534, 10.09.1999

(31) 60/100,927

(32) 17.09.1998

(33) US

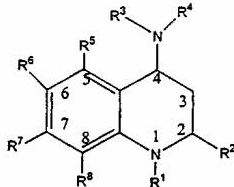
(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Денінно Майкл Пол, US, Магнус-Ерайтей
Джордж Теттех, US, Раггері Роджер Бенджамін,
US, Уестер Роналд Туре, US

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) EP 0 818 448 A 14.01.1998

(57) 1. Сполука Формули I:



Формула I

її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки і згаданої пролікарської форми; де R¹ є Y, W-X або W-Y;де W є карбонілом, іокарбонілом, сульфінілом або сульфонілом; X є -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y або -N-(Y)₂;

де Y для кожного випадку є, незалежно, Z або повністю насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим 1-10-членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, в якому вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним або двома гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту і згаданий вуглець є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно, або дизаміщеним оксо, і згаданий вуглеводневий ланцюг є, необов'язково, монозаміщеним Z;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-8-членним кільцем,

що необов'язково має до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, або біциклічним кільцем, що містить два конденсованих частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених 3-6-членних кільця, взятих незалежно, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згаданий Z замісник є, необов'язково, незалежно моно-, ди- або тризаміщеним галогеном, (C₂-C₆)алкенилом, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є, необов'язково, незалежно моно-, ди- або тризаміщеним галогеном, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є також, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти атомами фтору;R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-6-членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, в якому вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщені одним або двома гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згадані атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або ди-заміщеним оксо; або згадане R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-7-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згадане R² кільце є, необов'язково, приєднаним через (C₁-C₄)алкіл;де згадане R² кільце є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₂-C₆)алкенилом, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-

(13) C2

(11) 70960

(19) UA

C₆)алкільний замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, оксо або (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом;
R³ є воднем або Q;

де Q є повністю насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим 1-6-членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що вибирають з кисню, сірки і азоту і згаданий вуглець є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, і згаданий вуглеводневий ланцюг є, необов'язково, моно-заміщеним V;

де V є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-8-членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, або біциклічним кільцем, що містить два сконденсованих частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених 3-6-членних кільця, взятих незалежно, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згаданий V замісник є, необов'язково, моно-, ди-, три-, або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₂-C₆)алкенілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбоксамоїлом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкілкарбоксамоїлом, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний або (C₂-C₆)алкенільний замісники є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіно, згаданий (C₁-C₆)алкільний або (C₂-C₆)алкенільний замісники також, необов'язково, заміщені від одного до дев'яти атомами фтору; R⁴ є ціано, формілом, W¹Q¹, W¹V¹, (C₁-C₄)алкіленом V¹ або V²; де W¹ є карбонілом, тіокарбонілом, SO або SO₂; де Q¹ є повністю насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим 1-6-членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що вибирають з кисню, сірки і азоту і згаданий вуглець є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, і згаданий вуглеводневий ланцюг є, необов'язково, моно-заміщеним V¹;

де V¹ є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетеро-

атомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, або біциклічним кільцем, що містить два частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених 3-6-членних кільця, взятих незалежно, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згаданий V¹ замісник є, необов'язково, моно-, ди-, три-, або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси, оксо, аміно, нітро, ціано, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є також, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти атомами фтору;

де V² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-7-членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту,

де згаданий V² замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₂)алкілом, (C₁-C₂)алкокси, гідрокси або оксо, де згаданий (C₁-C₂)алкільний замісник має від одного до п'яти атомів фтору;

де R⁴ не містить оксикарбоніл, приєднаний безпосередньо до C⁴ азоту;

де або R³ повинно містити V, або R⁴ повинно містити V¹; і

R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸ кожна є, незалежно, воднем, зв'язком, нітро або галогеном, де згаданий зв'язок є заміщеним T або частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим (C₁-C₁₂) нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглець може, необов'язково, бути заміщеним одним або двома гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згадані атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, моно-заміщеним гідрокси, згаданий вуглець є, необов'язково, моно-заміщеним оксо, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, і згаданий вуглець є, необов'язково, моно-заміщеним T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-12-членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, або біциклічним кільцем, що містить два конденсованих частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених 3-6-членних кільця, взятих незалежно, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₂-C₆)алкенілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано,

оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є також, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти атомами фтору; де R⁵ і R⁶ або R⁶ і R⁷, і/або R⁷ і R⁸ можуть також бути взяті разом і можуть утворювати, принаймні, одне 4-8-членне кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню; де згадані кільця утворені R⁵ і R⁶ або R⁶ і R⁷, і/або R⁷ і R⁸ є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом, (C₂-C₆)алкенілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є також, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти атомами фтору.

2. Сполука згідно з пунктом 1, де C²-замісник є бета; C⁴-азот є бета; R¹ є W-X;

W є карбонілом, тіокарбонілом або сульфонілом; X є -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- або -N-(Y)₂;

Y для кожного випадку є, незалежно, (C₁-C₄)алкілом, згаданий (C₁-C₄)алкіл, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомами фтору або гідрокси, або згаданий (C₁-C₄)алкіл, необов'язково, монозаміщений Z;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий Z замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, нітро, ціано, оксо, або (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, згаданий (C₁-C₄)алкіл є, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти атомами фтору;

R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-4-членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згадані атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо або гідрокси, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо; або згадане R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-5-членним кільцем, що необов'язково має один гетероатом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане R² кільце є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, аміно, нітро, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом або карбокси; R³ є Q-V, де

Q є (C₁-C₄)алкілом і V є 5-6-членним частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим кільцем, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди-, три- або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонілом, нітро, ціано або оксо, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

R⁴ є карбонілом або карбамоїлом, де згаданий карбонільний замісник є, необов'язково, монозаміщеним V¹ або (C₁-C₂)алкілом і згаданий карбамоїльний замісник є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, V¹ або (C₁-C₂)алкілом, і або в окремому випадку згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, монозаміщений V¹ або згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, має від одного до п'яти фторів;

де V¹ є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий V¹ замісник є, необов'язково, моно-, ди-, три-, або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, нітро або (C₁-C₂)алкілом, згаданий (C₁-C₂)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R⁶ і R⁷ кожне є, незалежно, H, галогеном, T, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкілом, згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, монозаміщені T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або де R⁶ і R⁷ узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; і R⁵ і R⁸ є H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука згідно з пунктом 2, де W є карбонілом; X є O-Y, де Y є (C₁-C₄)алкілом, згаданий (C₁-C₄)алкільний замісник, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомами фтору або гідрокси; R² є (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₂)алкоксиметиленом або (C₃-C₅)циклоалкілом; Q є (C₁-C₄)алкілом і V є фенілом, піридинілом або піримідинілом;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, нітро, ціано або оксо, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; R⁴ є карбонілом або карбамоїлом, де згаданий карбонільний або карбамоїльний замісник є, необов'язково, монозаміщеним H або (C₁-C₂)алкілом; R⁶ і R⁷ кожна є, незалежно, воднем, (C₁-C₃)алкокси або (C₁-C₆)алкілом, згаданий (C₁-C₃)алкоксизамісник, необов'язково, має від одного до семи атомів фтору, згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука згідно з пунктом 3, де

Q є метилом і V є фенілом або піридинілом;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, нітро або (C₁-C₂)алкілом, де згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково має від одного до п'яти атомів фтору, або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука згідно з пунктом 1, де згаданою сполукою є:

[2S,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2S,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2S,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер;

[2R,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2R,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер; або фармацевтично прийнятна сіль згаданих сполук.

6. Сполука згідно з пунктом 1, де згаданою сполукою є:

[2S,4S]4-[1-(3,5-біс-трифторметилбензил)уреїдо]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2R,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2S,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метоксиметил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2S,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2S,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2R,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбен-

зил)форміламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер; або фармацевтично прийнятна сіль згаданих сполук.

7. Сполука згідно з пунктом 1, де згаданою сполукою є:

[2R,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2S,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2R,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2S,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2R,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2R,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

або фармацевтично прийнятна сіль згаданих сполук.

8. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є ізопропілом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є формілом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є н-пропілом; R² є циклопропілом; R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є формілом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є трет-бутилом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторфенілметилом;

R⁴ є ацетилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є ізопропілом;

R² є етилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є ацетилом;

R⁶ трифторметилом; і

R⁷ є H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є етилом;

R² є метилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є ацетилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є ізопропілом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R^4 є карбамоїлом;
 R^6 є трифторметилом; i
 R^7 є Н, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 14. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є етилом;
 R^2 є етилом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є ацетилом;
 R^6 є трифторметилом; i
 R^7 є Н, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 15. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є ізопропілом;
 R^2 є метоксиметилом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є ацетилом;
 R^6 є трифторметилом; i
 R^7 є Н, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 16. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є n -пропілом;
 R^2 є циклопропілом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є ацетилом;
 R^6 є трифторметилом; i
 R^7 є Н, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 17. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є етилом;
 R^2 є циклопропілом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є ацетилом;
 R^6 є трифторметилом; i
 R^7 є Н, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 18. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є ізопропілом;
 R^2 є етилом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є формілом;
 R^6 є трифторметилом; i
 R^7 є Н, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 19. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є етилом;
 R^2 є метилом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є формілом;
 R^6 є трифторметилом; i
 R^7 є Н, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 20. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є ізопропілом;
 R^2 є циклопропілом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є ацетилом;
 R^6 є трифторметилом; i
 R^7 є Н, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 21. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є етилом;
 R^2 є етилом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є формілом;
 R^6 є трифторметилом; i
 R^7 є Н, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 22. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є етилом;
 R^2 є циклопропілом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є формілом;
 R^6 є трифторметилом; i
 R^7 є Н, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 23. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є ізопропілом;
 R^2 є метилом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є формілом;
 R^6 є трифторметилом; i
 R^7 є Н, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 24. Сполука згідно з пунктом 4, де Y є ізопропілом;
 R^2 є метилом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R^4 є ацетилом;
 R^6 є трифторметилом; i
 R^7 є Н, або її фармацевтично прийнятна сіль.
 25. Сполука згідно з пунктом 1, де C^2 -замісник є бета;
 C^4 -азот є бета; R^1 є W-Y;
 W є карбонілом, тіокарбонілом або сульфонілом;
 Y є (C_1-C_6) алкілом, згаданий (C_1-C_6) алкіл, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору або згаданий (C_1-C_6) алкіл, необов'язково, монозаміщений Z ;
 де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;
 де згаданий Z замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, нітро, ціано, оксо або (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, згаданий (C_1-C_4) алкільний замісник, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомами фтору;
 R^2 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-4-членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згадані атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або ди-заміщеним оксо; або згадане R^2 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-5-членним кільцем, що необов'язково має один гетероатом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; R^3 є Q-V, де Q є (C_1-C_4) алкілом і V є 5-6-членним частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим кільцем, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;
 де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди-, три- або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, нітро, ціано або оксо, де згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; R^4 є карбонілом або карбамоїлом, де згаданий карбонільний замісник є, необов'язково, моно-заміщеним V^1 або (C_1-C_2) алкілом і згаданий карбамоїльний замісник є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, V^1 або (C_1-C_2) алкілом, і або в окремому випадку згаданий (C_1-C_2) алкіл, необов'язково, монозаміщений V^1 або згаданий (C_1-C_2) алкіл, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;
 де V^1 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;
 де згаданий V^1 замісник є, необов'язково, моно-, ди-, три-, або тетразаміщеним, незалежно, галогеном,

ном, нітро або (C₁-C₂)алкілом, згаданий (C₁-C₂)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;
R⁶ і R⁷ кожне є, незалежно, H, галогеном, T, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкілом, згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, монозаміщені T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-6-членним кільцем що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або

де R⁶ і R⁷ узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

R⁵ і R⁸ є H; або її фармацевтично прийнятна сіль.

26. Сполука згідно з пунктом 1, де C²-замісник є бета; C⁴-азот є бета;

R¹ є W-Z;

W є карбонілом, тіокарбонілом або сульфонілом;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий Z замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, нітро, ціано, оксо або (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, згаданий (C₁-C₄)алкіл, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомами фтору;

R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-4-членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згадані атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо; або згадане R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-5-членним кільцем, що необов'язково має один гетероатом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; R³ є Q-V, де Q є (C₁-C₄)алкілом і V є 5- або 6-членним частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим кільцем, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню,

сірки і азоту;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди-, три- або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, нітро, ціано або оксо, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

R⁴ є карбонілом або карбамоїлом, де згаданий карбонільний замісник є, необов'язково, монозаміщеним V¹ або (C₁-C₂)алкілом і згаданий карбамоїльний замісник є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, V¹ або (C₁-C₂)алкілом, і або в окремому випадку згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, монозаміщений V¹ або згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

де V¹ є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий V¹ замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₂)алкілом або нітро, згаданий (C₁-C₂)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R⁶ і R⁷ кожне є, незалежно, H, галогеном, T, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкілом, згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, монозаміщені T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-6-членним кільцем що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або

де R⁶ і R⁷ узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

R⁵ і R⁸ є H,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

27. Сполука згідно з пунктом 1, де

C²-замісник є бета;

C⁴-азот є бета;

R¹ є Y;

де Y є (C₁-C₈)алкілом, згаданий (C₁-C₈)алкіл, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору або згаданий (C₁-C₈)алкіл, необов'язково, монозаміщений Z;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий Z замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, нітро, ціано, оксо або (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, згаданий (C₁-C₄)алкільний замісник, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомами фтору;

R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-4-членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згадані атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо; або

згадана R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-5 членним кільцем, що необов'язково має один гетероатом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

R³ є Q-V, де Q є (C₁-C₄)алкілом і V є 5- або 6-членним частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим кільцем, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди-, три- або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, нітро, ціано або оксо, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

R⁴ є карбонілом або карбамоїлом, де згаданий карбонільний замісник є, необов'язково, монозаміщеним V¹ або (C₁-C₂)алкілом і згаданий карбамоїльний замісник є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, V¹ або (C₁-C₂)алкілом, і або в окремому випадку згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, монозаміщений V¹ або згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

де V¹ є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий V¹ замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₂)алкілом або нітро, згаданий (C₁-C₂)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R⁶ і R⁷ кожне є, незалежно, H, галогеном, T, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкілом, згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, монозаміщені T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або

де R⁶ і R⁷ узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

R⁵ і R⁸ є H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

28. Сполука згідно з пунктом 1, де C²-замісник є бета;

C⁴-азот є бета;

R¹ є Z;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий Z замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, нітро, ціано, оксо або (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, згаданий (C₁-C₄)алкільний замісник, необов'язково має від одного до дев'яти атомів фтору;

R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-4-членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згадані атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо; або згадане R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-5-членним кільцем, що необов'язково має один гетероатом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; R³ є Q-V, де Q є (C₁-C₄)алкілом і V є 5- або 6-членним частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим кільцем, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди-, три- або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, нітро, ціано або оксо, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщений, незалежно, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₄)алкілтіо або згаданий (C₁-C₆)алкіл, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; R⁴ є карбонілом або карбамоїлом, де згаданий карбонільний замісник є, необов'язково, монозаміщеним V¹ або (C₁-C₂)алкілом і згаданий карбамоїльний замісник є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, V¹ або (C₁-C₂)алкілом, і або в окремому випадку згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, монозамі-

щений V^1 або згаданий (C_1-C_2) алкіл, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору; де V^1 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий V^1 замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_2) алкілом або нітро, згаданий (C_1-C_2) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R^6 і R^7 кожне є, незалежно, H, галогеном, T, (C_1-C_6) алкокси або (C_1-C_6) алкілом, згадані (C_1-C_6) алкоксильний і (C_1-C_6) алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C_1-C_6) алкоксильний і (C_1-C_6) алкільний замісники, необов'язково, монозаміщені T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N- (C_1-C_6) алкіламіном, де згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або

де R^6 і R^7 узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; і

R^5 і R^8 є H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

29. Сполука згідно з пунктом 1, де W є карбонілом; X є O-Y, Y є (C_1-C_5) алкілом, де згаданий (C_1-C_5) алкільний замісник, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомами фтору; R^2 є (C_1-C_4) алкілом або (C_3-C_5) циклоалкілом; R^3 є воднем; R^4 є (C_1-C_4) алкілен V^1 ;

де V^1 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий V^1 замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, нітро або (C_1-C_2) алкілом, де згаданий (C_1-C_2) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R^6 і R^7 кожне є, незалежно, H, галогеном, T, (C_1-C_6) алкокси або (C_1-C_6) алкілом, згадані (C_1-C_6) алкоксильний і (C_1-C_6) алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C_1-C_6) алкоксильний і (C_1-C_6) алкільний замісники, необов'язково, монозаміщені T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-6-членним кільцем що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ді-N,N- (C_1-C_6) алкіламіном, де згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або де R^6 і R^7 узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане кільце, утворене R^6 і R^7 , є, необов'язково, моно- або дизаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси або оксо, де згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; R^5 і R^8 є H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

30. Сполука згідно з пунктом 29, де

X є O-Y, Y є (C_1-C_3) алкілом, де згаданий (C_1-C_3) алкільний замісник, необов'язково, заміщений від одного до семи атомами фтору; R^2 є (C_1-C_3) алкілом або (C_3-C_5) циклоалкілом; R^4 є метил-ен V^1 ;

де V^1 є повністю ненасиченим шестичленним кільцем, що має один або два азоти; де згаданий V^1 -замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, нітро або (C_1-C_2) алкілом, де згаданий (C_1-C_2) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R^6 і R^7 кожне є, незалежно, H, галогеном, (C_1-C_3) алкокси або (C_1-C_3) алкілом, згадані (C_1-C_3) алкоксильний і (C_1-C_3) алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до семи атомів фтору; або

де R^6 і R^7 узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6-членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

R^5 і R^8 є H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

31. Сполука згідно з пунктом 1, де згаданою сполукою є:

[2R,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2R,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2R,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2R,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер,

[2R,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2R,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2S,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2S,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2S,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер; або фармацевтично прийнятна сіль згаданих сполук.

32. Сполука, яку вибирають з групи, що містить:

[2R,4S] 4-аміно-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2R,4S] 4-аміно-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2R,4S] 4-аміно-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2R,4S] 4-аміно-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2R,4S] 4-аміно-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2R,4S] 4-аміно-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2S,4S] 4-аміно-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2S,4S] 4-аміно-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2S,4S] 4-аміно-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер; і фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук.

33. Спосіб лікування атеросклерозу, периферійного васкулярного захворювання, дисліпідемії, гіпербеталіпопротеїнемії, гіпоальфаліпопротеїнемії, гіперхолестеролемії, гіпертригліцеридемії, спадкової гіперхолестеролемії, кардіоваскулярних захворювань, стенокардії, ішемії, серцевої ішемії, удару, інфаркту міокарда, реперфузивних ушкоджень, ангіопластичного рестенозу, гіпертензії, васкулярних ускладнень спричинених діабетом, ожиріння або ендотоксемії у ссавця (включаючи людину, що є або чоловіком, або жінкою), що полягає у призначенні ссавцю, що потребує лікування атеросклерозу, периферійного васкулярного захворювання, дисліпідемії, гіпербеталіпопротеїнемії, гіпоальфаліпопротеїнемії, гіперхолестеролемії, гіпертригліцеридемії, спадкової гіперхолестеролемії, кардіоваскулярних захворювань, стенокардії, ішемії, серцевої ішемії, удару, інфаркту міокарда, реперфузивних ушкоджень, ангіопластичного рестенозу, гіпертензії, васкулярних ускладнень спричинених діабетом, ожиріння або ендотоксемії, лікувальної кількості сполуки згідно з пунктом 1, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми.

34. Спосіб згідно з пунктом 33, де лікують атеросклероз.

35. Спосіб згідно з пунктом 33, де лікують периферійне васкулярне захворювання.

36. Спосіб згідно з пунктом 33, де лікують дисліпі-

демію.

37. Спосіб згідно з пунктом 33, де лікують гіпербеталіпопротеїнемію.

38. Спосіб згідно з пунктом 33, де лікують гіпоальфаліпопротеїнемію.

39. Спосіб згідно з пунктом 33, де лікують гіперхолестеролемію.

40. Спосіб згідно з пунктом 33, де лікують гіпертригліцеридемію.

41. Спосіб згідно з пунктом 33, де лікують кардіоваскулярні захворювання.

42. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з пунктом 1, її пролікарську форму або фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

43. Фармацевтична композиція для лікування атеросклерозу, периферійного васкулярного захворювання, дисліпідемії, гіпербеталіпопротеїнемії, гіпоальфаліпопротеїнемії, гіперхолестеролемії, гіпертригліцеридемії, спадкової гіперхолестеролемії, кардіоваскулярних захворювань, стенокардії, ішемії, серцевої ішемії, удару, інфаркту міокарда, реперфузивних ушкоджень, ангіопластичного рестенозу, гіпертензії, васкулярних ускладнень спричинених діабетом, ожиріння або ендотоксемії у ссавця, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з пунктом 1, її пролікарську форму або фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

44. Фармацевтична композиція для лікування атеросклерозу у ссавця, яка містить ефективну для лікування атеросклерозу кількість сполуки згідно з пунктом 1, її пролікарську форму або фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

45. Фармацевтична комбінована композиція, що включає терапевтично ефективну кількість композиції, що містить першу сполуку, згадану першою сполукою є сполука згідно з пунктом 1, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми; другу сполуку, згадану другою сполукою є інгібітор HMG-CoA-редуктази, інгібітор секреції ППМТ/Аро В, активатор PPAR, інгібітор повторного поглинання жовчної кислоти, інгібітор абсорбції холестеролу, інгібітор синтезу холестеролу, фібрat, ніацин, іонобмінна смола, антиоксидант, інгібітор ACAT або секвестрант жовчної кислоти; і фармацевтичний носій.

46. Фармацевтична комбінована композиція згідно з пунктом 45, де другою сполукою є інгібітор HMG-CoA-редуктази або інгібітор секреції ППМТ/Аро В.

47. Фармацевтична комбінована композиція згідно з пунктом 45, де другою сполукою є ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин або ривастатин.

48. Спосіб лікування атеросклерозу у ссавця, що полягає у призначенні ссавцю, що потребує такого лікування, першої сполуки, згадану першою сполукою є сполука згідно з пунктом 1, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми; і

другої сполуки, згаданою другою сполукою є інгібітор HMG-CoA-редуктази, інгібітор секреції ППМТ/Аро В, активатор PPAR, інгібітор повторного поглинання жовчної кислоти, інгібітор абсорбції холестеролу, інгібітор синтезу холестеролу, фібрят, ніацин, іонобмінна смола, антиоксидант, інгібітор ACAT або секвестрант жовчної кислоти, де кількості першої і другої сполук підібрані таким чином, що дають терапевтичний ефект.

49. Спосіб лікування атеросклерозу згідно з пунктом 48, де другою сполукою є інгібітор HMG-CoA-редуктази або інгібітор секреції ППМТ/Аро В.

50. Спосіб лікування атеросклерозу згідно з пунктом 48, де другою сполукою є ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин або ривастатин.

51. Набір, що містить:

а) першу сполуку, згаданою першою сполукою є сполука згідно з пунктом 1, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацев-

тично прийнятний носій, у вигляді першої дозованої форми;

б) другу сполуку, згаданою другою сполукою є інгібітор HMG-CoA-редуктази, інгібітор секреції ППМТ/Аро В, активатор PPAR, інгібітор повторного поглинання жовчної кислоти, інгібітор абсорбції холестеролу, інгібітор синтезу холестеролу, фібрят, ніацин, іонобмінна смола, антиоксидант, інгібітор ACAT або секвестрант жовчної кислоти і фармацевтично прийнятний носій, у вигляді другої дозованої форми; і

в) значення вмісту згаданої першої і другої дозованих форм підібрані таким чином, що кількості першої і другої сполук дають терапевтичний ефект.

52. Набір згідно з пунктом 51, де згаданою другою сполукою є інгібітор HMG-CoA-редуктази або інгібітор секреції ППМТ/Аро В.

53. Набір згідно з пунктом 51, де згаданою другою сполукою є ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин або ривастатин.

Цей винахід стосується інгібіторів протеїну, який переносить холестерилловий етер (ППХЕ), фармацевтичних композицій, що містять такі інгібітори і використання таких інгібіторів для підвищення рівнів деяких ліпідів в плазмі, включаючи ліпопротеїни високої щільності (ЛВЩ)-холестерол і для зменшення рівнів деяких інших ліпідів в плазмі, таких як ліпопротеїни низької щільності (ЛНЩ)-холестерол і тригліцериди і відповідно для лікування захворювань, які приводять до зменшення рівнів ЛВЩ-холестеролу і/або підвищення рівнів ЛНЩ-холестеролу і тригліцеридів, таких як атеросклероз і кардіоваскулярні захворювання у деяких ссавців (тобто, ті які мають ППХЕ в плазмі), включаючи людей.

Атеросклероз і пов'язані з ним захворювання коронарних судин (ЗКС) є головною причиною більшої кількості смертей в індустріально розвинутих країнах. Не дивлячись на спроби усунути вторинні фактори ризику (куріння, ожиріння, малорухливе життя) і лікування дисліпідемії з використанням модифікованої дієти і лікування з використанням ліків, коронарні захворювання серця (КЗС) залишаються найбільш значущою причиною смерті в США, де кардіоваскулярні захворювання є причиною близько 44% кількості всіх смертей, 53% відсотка з яких викликані атеросклеротичною коронарною хворобою серця. Показано, що ризик розвитку цих станів строго корелюється з рівнями деяких ліпідів в плазмі. В той час, як підвищення ЛНЩ-Х може бути найбільш очевидною формою дисліпідемії, це ні в якому випадку не означає, що це єдиний ліпід, що суттєво впливає на виникнення КЗС. Низький рівень ЛВЩ-Х є також відомим фактором ризику для виникнення КЗС (Gordon D.J., et al. High-density Lipoprotein Cholesterol і Cardiovascular Disease. – Circulation, 1989, 79: 8-15).

Позитивно корелюються високі рівні ЛНЩ-холестеролу і тригліцериду, в той час як високі рівні ЛВЩ-холестеролу негативно корелюються з ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань. Та-

ким чином, дисліпідемія не є унітарним профілем ризику для виникнення КЗС, але може включати один або більшу кількість ліпідних відхилень від норми.

Серед багатьох факторів, що контролюють стан плазми цих захворювань, що принципово залежать від цього, активність протеїну, який переносить холестерилловий етер (ППХЕ) діє на всі три. Роль цього ліпопротеїну плазми з масою 70000 дальтон в ряді видів тварин, включаючи людей, полягає у перенесенні холестерилового етеру і тригліцериду між ліпопротеїновими частинками, включаючи ліпопротеїни високої щільності (ЛВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛНЩ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛДНЩ) і хіломікронами. Кінцевим результатом дії ППХЕ є зниження ЛВЩ холестеролу і підвищення ЛНЩ холестеролу. Ця дія на профіль ліпопротеїну, як приписують, є проатерогенною, особливо, у суб'єктів чий ліпідний профіль створює підвищений ризик для виникнення КЗС.

Не існує повністю задовільних лікарських засобів, що піднімають ЛВЩ. Ніацин може значно підвищувати ЛВЩ, але він має серйозну проблему з толерантністю, що приводить до зниження прийнятності. Інгібітори фібрятів і HMG CoA редуктази підвищують ЛВЩ-Х але не дуже сильно (≈10-12%). Як результат, існує суттєва незадоволена медична потреба на агенти з доброю толерантністю, які можуть значною мірою підвищувати рівні ЛВЩ в плазмі, таким чином обертаючи або уповільнюючи прогрес атеросклерозу.

Таким чином, хоча існують різноманітні антисклеротичні агенти, продовжує існувати потреба і продовжується пошук в цій галузі інших терапевтичних агентів.

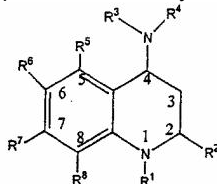
ЕР 0818448 (970624) описує одержання деяких 5,6,7,8-заміщених тетрагідроксінолінів і аналогів, що інгібують протеїн, який переносить холестерилловий етер.

Патент США №5231102 описує клас 4-заміщених-1,2,3,4-тетрагідроксінолінів, що мають карбок-

сильну групу (або групу, що перетворюється в неї *in vivo*) в 2-позиції, що є специфічними антагоністами рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) і використовуються при лікуванні і/або попередженні нейродегенеративних захворювань.

Патент США №5288725 описує піролохіноліни, що є антагоністами брадикиніну.

Цей винахід стосується сполук Формули I:



їх проліків, і фармацевтично прийнятних солей згаданих сполук і згаданих проліків;

де R^1 є Y, W-X або W-Y;

де W є карбонілом, тіокарбонілом, сульфінілом або сульфонілом;

X є -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y або -N(Y)₂;

де Y для кожного випадку є, незалежно, Z або повністю насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим 1-10 членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, в якому вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним або двома гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту і згаданий вуглець є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, моно-заміщеним гідрокси, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно-, або дизаміщеним оксо, і згаданий вуглеводневий ланцюг є, необов'язково, монозаміщеним Z;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-8 членним кільцем, що необов'язково має до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, або біциклічним кільцем, що містить два конденсованих частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених 3-6 членних кільця, взятих незалежно, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згаданий Z замісник є, необов'язково, незалежно моно-, ди- або тризаміщеним галогеном, (C₂-C₆)алкенілом, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є, необов'язково, незалежно моно-, ди- або тризаміщеним галогеном, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є також, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти атомів фтору;

R^2 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-6 членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, в якому вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщені одним або двома гетероатомами, що незалежно вибира-

ють з кисню, сірки і азоту, де згадані атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо; або згадана R^2 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-7 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згадане R^2 кільце є, необов'язково, приєднаним через (C₁-C₄)алкіл;

де згадане R^2 кільце є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₂-C₆)алкенілом, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, оксо або (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом;

R^3 є воднем або Q;

де Q є повністю насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим 1-6 членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що вибирають з кисню, сірки і азоту і згаданий вуглець є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий вуглець є, необов'язково, моно-заміщеним оксо, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, і згаданий вуглеводневий ланцюг є, необов'язково, монозаміщеним V;

де V є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-8 членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, або біциклічним кільцем, що містить два частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених 3-6 членних кільця, взятих незалежно, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згаданий V замісник є, необов'язково, моно-, ди-, три-, або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₂-C₆)алкенілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкілкарбоксиомілом, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний або (C₂-C₆)алкенільний замісники є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, згаданий (C₁-C₆)алкільний або (C₂-C₆)алкенільний замісники також, необов'язково, заміщені від одного до дев'яти атомів фтору;

R^4 є ціано, формілом, W^1Q^1, W^1V^1 , (C_1-C_4) алкіленом V^1 або V^2 ; де W^1 є карбонілом, тіокарбонілом, SO або SO_2 ;

де Q^1 є повністю насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим 1-6 членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що вибирають з кисню, сірки і азоту і згаданий вуглець є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, і згаданий вуглеводневий ланцюг є, необов'язково, моно-заміщеним V^1 ;

де V^1 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, або біциклічним кільцем, що містить два частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених 3-6 членних кільця, взятих незалежно, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згаданий V^1 замісник є, необов'язково, моно-, ди-, три-, або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, (C_1-C_6) алкокси, аміно, нітро, ціано, (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_6) алкіламіном, де згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник є також, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти атомів фтору;

де V^2 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-7 членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту,

де згаданий V^2 замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_2) алкілом, (C_1-C_2) алкокси, гідрокси або оксо, де згаданий (C_1-C_2) алкільний замісник має від одного до п'яти атомів фтору;

де R^4 не містить оксикарбоніл приєднаний безпосередньо до C^4 азоту; де або R^3 повинна містити V , або R^4 повинна містити V^1 ; і

R^5 , R^6 , R^7 і R^8 кожна є незалежно воднем, зв'язком, нітро або галогеном, де згаданий зв'язок є заміщеним T або частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим (C_1-C_{12}) нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглець може, необов'язково, бути заміщеним одним або двома гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згадані атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, моно-заміщеним гідрокси, згаданий вуглець є, необов'язково, моно-заміщеним оксо, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, і згаданий вуглець є, необов'язково, моноза-

міщеним T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-12 членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, або біциклічним кільцем, що містить два конденсованих частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених 3-6 членних кільця, взятих незалежно, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, (C_2-C_6) алкенілом, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_6) алкіламіном, де згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_6) алкіламіном, згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник є також, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти атомів фтору;

де R^5 і R^6 , або R^6 і R^7 , і/або R^7 і R^8 можуть також бути взяті разом і можуть утворювати, принаймні, одне 4-8 членне кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згадані кільця утворені R^5 і R^6 , або R^6 і R^7 , і/або R^7 і R^8 є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, (C_1-C_4) алкілсульфонілом, (C_2-C_6) алкенілом, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_6) алкіламіном, де згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_6) алкіламіном, згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник є також, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти атомів фтору.

Переважаюча група сполук, позначена як група A, вміщує такі сполуки, що мають Формулу I, як показано вище, де C^2 замісник є бета;

C^4 азот є бета;

R^1 є W-X;

W є карбонілом, тіокарбонілом або сульфонілом;

X є -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- або -N(Y)₂;

Y для кожного випадку є, незалежно, Z або (C_1-C_4) алкілом, згаданий (C_1-C_4) алкіл, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомів фтору або гідрокси, або згаданий (C_1-C_4) алкіл, необов'язково, монозаміщений Z;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий Z замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном,

(C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, нітро, ціано, оксо, або (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, згаданий (C₁-C₄)алкіл є, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомів фтору;

R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-4 членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщені одним гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згаданий атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо; або згадана R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-5 членним кільцем, що необов'язково має один гетероатом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане R² кільце є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, аміно, нітро, (C₁-C₄)алкоксикарбонілом або карбокси;

R³ є Q-V, де Q є (C₁-C₄)алкілом і V є 5-6 членним частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим кільцем, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди-, три- або тетразаміщеними, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, C₁-C₆)алкоксикарбонілом, нітро, ціано або оксо, де згаданий C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

R⁴ є карбонілом або карбамоїлом, де згаданий карбонільний замісник є, необов'язково, монозаміщеним V¹ або (C₁-C₂)алкілом і згаданий карбамоїльний замісник є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, V¹ або (C₁-C₂)алкілом, і або в окремому випадку згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, монозаміщений V¹ або згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, має від одного до п'яти фторів;

де V¹ є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий V¹ замісник є, необов'язково, моно-, ди-, три-, або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, нітро або (C₁-C₂)алкілом, згаданий (C₁-C₂)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R⁶ і R⁷ кожна є, незалежно, H, галогеном, T, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкілом, згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, монозаміщені T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем що необов'язково має від одного до двох ге-

тероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або

де R⁶ і R⁷ узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; R⁵ і R⁸ є H, і їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, які є переважними серед сполук групи А, позначена як група Б, вміщує такі сполуки, де W є карбонілом;

X є O-Y, де Y є (C₁-C₄)алкілом, згаданий (C₁-C₄)алкільний замісник, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомів фтору або гідрокси;

R² є (C₁-C₂)алкілом, (C₁-C₂)алкоксиметиленом або (C₃-C₅)циклоалкілом;

Q є (C₁-C₄)алкілом і V є фенілом, піридинілом або піримідинілом;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, нітро, ціано або оксо, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

R⁴ є карбонілом або карбамоїлом, де згаданий карбонільний або карбамоїльний замісник є, необов'язково, монозаміщеним H або (C₁-C₂)алкілом;

R⁶ і R⁷ кожна є, незалежно, воднем, (C₁-C₃)алкокси або (C₁-C₆)алкілом, згаданий (C₁-C₃)алкокси замісник, необов'язково, має від одного до семи атомів фтору, згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Група сполук, які є переважними серед сполук групи Б, сполуки позначені як група В, є такими сполуками, де

Q є метилом і V є фенілом або піридинілом;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, нітро або (C₁-C₂)алкілом, де згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково має від одного до п'яти атомів фтору, і їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо переважними сполуками Формули І є сполуки:

[2S,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2S,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2S,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер;

[2R,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-

хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;
[2R,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)-аміно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-
2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;
і фармацевтично прийнятні солі згаданих спо-
лук.

Іншими особливо переважними сполуками
Формули І є сполуки:

[2S,4S]4-[1-(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)уреїдо]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-
дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропі-
ловий естер;

[2R,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)аміно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-
хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2S,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)аміно]-2-метоксиметил-6-трифторметил-3,4-
дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропі-
ловий естер;

[2S,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-ди-
гідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий
естер;

[2S,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-ди-
гідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий
естер;

[2R,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)форміламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-ди-
гідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіло-
вий естер;

і їх фармацевтично прийнятна сіль.

Іншими особливо переважними сполуками
Формули І є сполуки:

[2R,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)форміламіно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-
дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий
естер;

[2S,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-ди-
гідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіло-
вий естер;

[2R,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)форміламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-ди-
гідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий
естер;

[2S,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-
3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ети-
ловий естер;

[2R,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)форміламіно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-ди-
гідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропі-
ловий естер;

[2R,4S]4-[ацетил-(3,5-біс-трифторметилбен-
зил)аміно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-
2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий
естер;

і їх фармацевтично прийнятна сіль.

Особливо переважними сполуками в межах
сполук групи В є сполуки, де

а. Y є ізопропілом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є формілом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

б. Y є н-пропілом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є формілом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

в. Y є трет-бутилом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторфенілметилом;

R⁴ є ацетилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

г. Y є ізопропілом;

R² є етилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є ацетилом;

R⁶ трифторметилом; і

R⁷ є H;

д. Y є етилом;

R² є метилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є ацетилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

е. Y є ізопропілом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є карбамоїлом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

є. Y є етилом;

R² є етилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є ацетилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

ж. Y є ізопропілом;

R² є метоксиметилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є ацетилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

з. Y є н-пропілом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є ацетилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

і. Y є етилом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є ацетилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

и. Y є ізопропілом;

R² є етилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є формілом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

к. Y є етилом;

R² є метилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є формілом;

R⁶ є трифторметилом; і

R^7 є Н;
 л. Y є ізопропілом;
 R^2 є циклопропілом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є ацетилом;
 R^6 є трифторметилом; і
 R^7 є Н;
 м. Y є етилом;
 R^2 є етилом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є формілом;
 R^6 є трифторметилом; і
 R^7 є Н;
 н. Y є етилом;
 R^2 є циклопропілом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є формілом;
 R^6 є трифторметилом; і
 R^7 є Н;
 о. Y є ізопропілом;
 R^2 є метилом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є формілом;
 R^6 є трифторметилом; і
 R^7 є Н;
 п. Y є ізопропілом;
 R^2 є метилом;
 R^3 є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;
 R^4 є ацетилом;
 R^6 є трифторметилом; і
 R^7 є Н; і фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук.

Переважна група сполук, позначених як група Д, містить такі сполуки Формули І, як показано вище, де C^2 замісник є бета;

C^4 азот є бета;

R^1 є W-Y;

W є карбонілом, тіокарбонілом або сульфонілом;

Y є (C_1-C_6) алкілом, згаданий (C_1-C_6) алкіл, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору або згаданий (C_1-C_6) алкіл, необов'язково, монозаміщений Z;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий Z замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, нітро, ціано, оксо або (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, згаданий (C_1-C_4) алкільний замісник, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомів фтору;

R^2 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-4 членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згаданий атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміще-

ним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо; або згадана R^2 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-5 членним кільцем, що необов'язково має один гетероатом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

R^3 є Q-V, де Q є (C_1-C_4) алкілом і V є 5-6 членним частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим кільце, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди-, три- або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, нітро, ціано або оксо, де згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

R^4 є карбонілом або карбамоїлом, де згаданий карбонільний замісник є, необов'язково, монозаміщеним V^1 або (C_1-C_2) алкілом і згаданий карбамоїльний замісник є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, V^1 або (C_1-C_2) алкілом, і або в окремому випадку згаданий (C_1-C_2) алкіл, необов'язково, монозаміщений V^1 або згаданий (C_1-C_2) алкіл, необов'язково, має від одного до п'яти фторів;

де V^1 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий V^1 замісник є, необов'язково, моно-, ди-, три-, або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, нітро або (C_1-C_2) алкілом, згаданий (C_1-C_2) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R^6 і R^7 кожна є, незалежно, H, галогеном, T, (C_1-C_6) алкокси або (C_1-C_6) алкілом, згадані (C_1-C_6) алкоксильний і (C_1-C_6) алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C_1-C_6) алкоксильний і (C_1-C_6) алкільний замісники, необов'язково, монозаміщені T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_6) алкіламіном, де згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або

де R^6 і R^7 узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; R^5 і R^8 є H, і їх фармацевтично прийнятні солі.

Переважна група сполук, позначених як група Е, містить такі сполуки Формули І, як показано вище, де

C^2 замісник є бета;

C^4 азот є бета;

R^1 є W-Z;

W є карбонілом, тіокарбонілом або сульфонілом;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий Z замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, нітро, ціано, оксо або (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, згаданий (C_1-C_4) алкіл, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомів фтору;

R^2 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-4 членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згаданий атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо; або згадана R^2 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-5 членним кільцем, що необов'язково має один гетероатом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

R^3 є Q-V, де Q є (C_1-C_4) алкілом і V є п'яти- або шестичленним частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим кільце, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди-, три- або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, нітро, ціано або оксо, де згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

R^4 є карбонілом або карбамоїлом, де згаданий карбонільний замісник є, необов'язково, монозаміщеним V^1 або (C_1-C_2) алкілом і згаданий карбамоїльний замісник є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, V^1 або (C_1-C_2) алкілом, і або в окремому випадку згаданий (C_1-C_2) алкіл, необов'язково, монозаміщений V^1 або згаданий (C_1-C_2) алкіл, необов'язково, має від одного до п'яти фторів;

де V^1 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий V^1 замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_2) алкілом або нітро, згаданий (C_1-C_2) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R^6 і R^7 кожна є, незалежно, H, галогеном, T, (C_1-C_6) алкокси або (C_1-C_6) алкілом, згадані $(C_1-$

$C_6)$ алкоксильний і (C_1-C_6) алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C_1-C_6) алкоксильний і (C_1-C_6) алкільний замісники, необов'язково, монозаміщені T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_6) алкіламіном, де згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або

де R^6 і R^7 узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; R^5 і R^8 є H, і їх фармацевтично прийнятні солі.

Переважаюча група сполук, позначених як група Є, містить такі сполуки Формули I, як показано вище, де

C^2 замісник є бета;

C^4 азот є бета;

R^1 є Y;

де Y є (C_1-C_8) алкілом, згаданий (C_1-C_8) алкіл, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору або згаданий (C_1-C_8) алкіл, необов'язково, монозаміщений Z;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий Z замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, нітро, ціано, оксо або (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, згаданий (C_1-C_4) алкільний замісник, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомів фтору;

R^2 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-4 членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згаданий атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо; або

згадана R^2 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-5 членним кільцем, що необов'язково має один гетероатом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

R^3 є Q-V, де Q є (C_1-C_4) алкілом і V є п'яти або шестичленним частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим кільце, що

необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди-, три- або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, нітро, ціано або оксо, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

R⁴ є карбонілом або карбамоїлом, де згаданий карбонільний замісник є, необов'язково, монозаміщеним V¹ або (C₁-C₂)алкілом і згаданий карбамоїльний замісник є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, V¹ або (C₁-C₂)алкілом, і або в окремому випадку згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, монозаміщений V¹ або згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, має від одного до п'яти фторів;

де V¹ є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий V¹ замісник є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₂)алкілом або нітро, згаданий (C₁-C₂)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R⁶ і R⁷ кожна є, незалежно, H, галогеном, T, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкілом, згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, монозаміщені T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або

де R⁶ і R⁷ узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; R⁵ і R⁸ є H, і їх фармацевтично прийнятні солі.

Переважна група сполук, позначених як група Ж, містить сполуки, що мають Формулу I, як показано вище, де

C² замісник є бета;

C⁴ азот є бета;

R¹ є Z;

де Z є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий Z замісник є, необов'язково, моно-

, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, нітро, ціано, оксо або (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, згаданий (C₁-C₄)алкільний замісник, необов'язково має від одного до дев'яти атомів фтору;

R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-4 членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміщеними одним гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згаданий атоми вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або дизаміщеним оксо; або згадана R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-5 членним кільцем, що необов'язково має один гетероатом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

R³ є Q-V, де Q є (C₁-C₄)алкілом і V є п'яти або шестичленним частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим кільцем, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди-, три- або тетразаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, нітро, ціано або оксо, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщений, незалежно, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкілтіо або згаданий (C₁-C₆)алкіл, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

R⁴ є карбонілом або карбамоїлом, де згаданий карбонільний замісник є, необов'язково, монозаміщеним V¹ або (C₁-C₂)алкілом і згаданий карбамоїльний замісник є необов'язково моно- або дизаміщеним, незалежно, V¹ або (C₁-C₂)алкілом, і або в окремому випадку згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, монозаміщений V¹ або згаданий (C₁-C₂)алкіл, необов'язково, має від одного до п'яти фторів;

де V¹ є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий V¹ замісник є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₂)алкілом або нітро, згаданий (C₁-C₂)алкільний замісник,

необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R⁶ і R⁷ кожна є, незалежно, H, галогеном, T, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкілом, згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, монозаміщені T;

де T є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кіль-

цем що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий Т замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або

де R⁶ і R⁷ узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; R⁵ і R⁸ є Н, і їх фармацевтично прийнятні солі.

Переважаюча група сполук, позначених як група 3, містить сполуки, що мають Формулу I, як показано вище, де W є карбонілом;

X є O-Y, Y є (C₁-C₅)алкілом, де згаданий (C₁-C₅)алкільний замісник, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти атомів фтору;

R² є (C₁-C₄)алкілом або (C₃-C₅)циклоалкілом;

R³ є воднем;

R⁴ є (C₁-C₄)алкіленV¹;

де V¹ є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий V¹ замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, нітро або (C₁-C₂)алкілом, де згаданий (C₁-C₂)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R⁶ і R⁷ кожна є, незалежно, Н, галогеном, Т, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкілом, згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C₁-C₆)алкоксильний і (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, монозаміщені Т;

де Т є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згаданий Т замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або де R⁶ і R⁷ узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане кільце утворене R⁶ і R⁷ є, необов'язково, моно- або дизаміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси або оксо, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; R⁵ і R⁸ є Н, і їх фармацевтично прийнятні

солі.

Переважаюча група сполук, позначених як група I, містить сполуки, що мають Формулу I, як показано вище, де

X є O-Y, Y є (C₁-C₃)алкілом, де згаданий (C₁-C₃)алкільний замісник, необов'язково, заміщений від одного до семи атомів фтору;

R² є (C₁-C₃)алкілом або (C₃-C₅)циклоалкілом;

R⁴ є метиленV¹;

де V¹ є повністю ненасиченим шести членним кільцем, що має один або два азоти;

де згаданий V¹ замісник є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, нітро або (C₁-C₂)алкілом, де згаданий (C₁-C₂)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до п'яти атомів фтору;

R⁶ і R⁷ кожна є, незалежно, Н, галогеном, (C₁-C₃)алкокси або (C₁-C₃)алкілом, згадані (C₁-C₃)алкоксильний і (C₁-C₃)алкільний замісники, необов'язково, мають від одного до семи атомів фтору; або

де R⁶ і R⁷ узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим 5-6 членним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; R⁵ і R⁸ є Н, і їх фармацевтично прийнятні солі.

Іншими особливо переважними сполуками Формули I є сполуки:

[2R,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2R,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2R,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2R,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2R,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2R,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

[2S,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2S,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2S,4S]4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер;

і фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук.

Також заявленими є сполуки:

[2R,4S]4-аміно-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер;

[2R,4S]4-аміно-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер;

[2R,4S]4-аміно-2-метил-6-трифторметил-3,4-

Ще один інший аспект цього винаходу стосується способу лікування ожиріння у ссавця (включаючи людину), що полягає у призначенні ссавцю, що потребує лікування ожиріння, лікувальної кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування гіпербеталіпопротеї-

(ППМТ)/Аро В, активатор PPAR, інгібітор повторного поглинання жовчної кислоти, інгібітор абсорбції холестеролу, інгібітор синтезу холестеролу, фібрат, ніацин, іонообмінну смолу, антиоксидант, інгібітор АСАТ або секвестрант жовчної кислоти; і/або, необов'язково,

фармацевтичний носій.

Переважаю, другою сполукою є інгібітор HMG-CoA редуктази або інгібітор секреції МТР/АроВ.

Особливо переважним інгібітором HMG-CoA редуктази є ловастатин, сімвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин або ривастатин.

Іншим аспектом цього винаходу є спосіб лікування атеросклерозу у ссавця, що полягає у призначенні ссавцю, що страждає на атеросклероз:

першої сполуки, згаданою першою сполукою є сполука Формули I її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми; і

другої сполуки, згаданою другою сполукою є інгібітор HMG-CoA редуктази, інгібітор секреції ППМТ/АроВ, активатор PPAR, інгібітор повторного поглинання жовчної кислоти, інгібітор абсорбції холестеролу, інгібітор синтезу холестеролу, фібрат, ніацин, іонообмінну смолу, антиоксидант, інгібітор АСАТ або секвестрант жовчної кислоти, де кількості першої і другої сполук підібрані таким чином, що дають терапевтичний ефект.

Переважаю, другою сполукою вищезгаданого способу є інгібітор HMG-CoA редуктази або інгібітор секреції МТР/АроВ.

Особливо переважним інгібітором HMG-CoA редуктази вищезгаданого способу є ловастатин, сімвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин або ривастатин. Ще одним іншим аспектом цього винаходу є набір, що містить:

а. першу сполуку, згаданою першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій, у вигляді першої дозованої форми;

б. другу сполуку, згаданою другою сполукою є інгібітор HMG-CoA редуктази, інгібітор секреції ППМТ/АроВ, активатор PPAR, інгібітор повторного поглинання жовчної кислоти, інгібітор абсорбції холестеролу, інгібітор синтезу холестеролу, фібрат, ніацин, іонообмінну смолу, антиоксидант, інгібітор АСАТ або секвестрант жовчної кислоти і фармацевтично прийнятний носій, у вигляді другої дозованої форми; і

в. значення вмісту згаданої першої і другої дозованих форм підібрані таким чином, що кількості першої і другої сполук дають терапевтичний ефект.

Переважаю, другою сполукою є інгібітор HMG-CoA редуктази або інгібітор секреції МТР/АроВ.

Особливо переважним інгібітором HMG-CoA редуктази є ловастатин, сімвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин або ривастатин.

Якщо використовується тут, термін "ссавці" стосується всіх ссавців, що містять ППХЕ в плазмі, наприклад, кролі і примати, такі як мавпи і люди. Деякі інші ссавці, наприклад, собаки, коти, велика рогата худоба, кози, вівці і коні, не містять ППХЕ в плазмі і таким чином не включені сюди.

Терміни "лікування" "лікувальний" та "лікувати", що використовують тут, означають превентивне (наприклад, профілактичне) і зцілююче лікування.

Під терміном "фармацевтично прийнятний" мається на увазі те, що носії, розчинники, наповнювачі та/або солі мають бути сумісними з іншими інгредієнтами рецептури і нешкідливими для пацієнта.

Термін "проліки" стосується сполук, що є попередниками ліків, які після призначення вивільняють ліки in vivo шляхом деяких хімічних або фізіологічних процесів (наприклад, проліки під дією фізіологічного рН або під дією ферментів перетворюються у бажані лікарські форми). Характерні проліки розкладаються вивільнюючи вільну кислоту і такі гідролізовані естерутворюючі залишки сполук Формули I включають, але не обмежуються такими, в яких мається карбоксильний замісник, в якому вільний водень заміщений (C₁-C₄)алкілом, (C₂-C₇)алканоліоксиметилом, 1-(алканоліокси)етилом, що має від 4 до 9 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алканоліокси)етилом, що має від 5 до 10 атомів вуглецю, алкоксикарбонілоксиметилом, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, 1-(алкоксикарбонілокси)етилом, що має від 4 до 7 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етилом, що має від 5 до 8 атомів вуглецю, N-(алкоксикарбоніл)амінометилом, що має від 3 до 9 атомів вуглецю, 1-(N-(алкоксикарбоніл)аміно)етилом, що має від 4 до 10 атомів вуглецю, 3-фталідилом, 4-кротонолактонілом, гамма-бутиролактон-4-ілом, ди-N,N-(C₁-C₂)алкіламіно(C₂-C₃)алкілом (такий як б-диметиламіноетил), карбамоіл(C₁-C₂)алкілом, N,N-ди(C₁-C₂)алкілкарбамоіл(C₁-C₂)алкілом та піперидино-, піролідіно- або морфоліно(C₂-C₃)алкілом.

Наступні параграфи описують характерні кільце(я) для кілець, що описуються в цьому описі.

Характерними п'яти-шестичленними ароматичними кільцями, що необов'язково мають один або два гетероатоми, що незалежно вибирають з кисню, азоту та сірки є феніл, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл і піразиніл.

Характерними прикладами частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти-шестичленних кілець, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки та азоту є циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил та феніл. Наступними прикладами п'ятичленних кілець є 2Н-піроліл, 3Н-піроліл, 2-піролініл, 3-піролініл, піролідініл, 1,3-діоксоланіл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, 2Н-імідазоліл, 2-імідазолініл, імідазолініл, піразоліл, 2-піразолініл, піразолідиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, 1,2-дитіоліл, 1,3-дитіоліл, 3Н-1,2-оксатіоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3,4-оксатриазоліл, 1,2,3,5-оксатриазоліл, 3Н-1,2,3-діоксазоліл, 1,2,4-діоксазоліл, 1,3,2-діоксазоліл, 1,3,4-діоксазоліл, 5Н-1,2,5-оксатіазоліл та 1,3-оксатіоліл.

Наступними характерними прикладами шестичленних кілець є 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, піридил,

піперидиніл, 1,2-діоксиніл, 1,3-діоксиніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, тіоморфолініл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піперазиніл, 1,3,5-триазиніл, 1,2,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, 1,3,5-триіаніл, 4Н-1,2-оксазиніл, 2Н-1,3-оксазиніл, 6Н-1,3-оксазиніл, 6Н-1,2-оксазиніл, 1,4-оксазиніл, 2Н-1,2-оксазиніл, 4Н-1,4-оксазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 1,4-оксазиніл, о-ізоксазиніл, п-ізоксазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 1,2,6-оксатіазиніл, 1,4,2-оксадіазиніл та 1,3,5,2-оксадіазиніл.

Наступні характерні приклади семичленних кілець включають азепиніл, оксепиніл і тієпиніл.

Наступні характерні приклади восьмичленних кілець включають циклооктил, циклооктеніл і циклооктадієніл.

Прикладами біциклічних кілець, що містять два конденсованих частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти або шести членних кілець, взятих незалежно, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки та кисню є індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, 1Н-ізоіндоліл, індолініл, циклопента[*b*]піридиніл, пірано[3,4-*b*]піроліл, бензофурил, ізобензофурил, бензо[*b*]тієніл, бензо[*c*]тієніл, 1Н-індазоліл, індоксазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, пуриніл, 4Н-хінолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, цінолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,8-нафтиридиніл, птеридиніл, інденіл, ізоінденіл, нафтил, тетралініл, декалініл, 2Н-1-бензопіраніл, піrido[3,4-*b*]піридиніл, піrido[3,2-*b*]піридиніл, піrido[4,3-*b*]піридиніл, 2Н-1,3-бензоксазиніл, 2Н-1,4-бензоксазиніл, 1Н-2,3-бензоксазиніл, 4Н-3,1-бензоксазиніл, 2Н-1,2-бензоксазиніл і 4Н-1,4-бензоксазиніл.

Термін "алкілен" означає насичений вуглеводень (нерозгалужений ланцюг або розгалужений), де атом водню видалений з кожного з кінцевих вуглеводнів. Прикладами таких груп (допускається визначення довжини тільки окремими прикладами) є метилен, етилен, пропілен, бутилен, пентилен, гексилен та гептилен.

Термін "галоген" означає хлор, бром, йод або фтор.

Термін "алкіл" означає насичений нерозгалужений вуглеводневий ланцюг або насичений розгалужений вуглеводневий ланцюг. Прикладами таких груп (допускається визначення довжини тільки окремими прикладами) є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 4-метилбутил, гексил, ізогексил, гептил та октил.

Термін "алкокси" означає насичений нерозгалужений алкіловий ланцюг або насичений розгалужений алкіловий ланцюг зв'язаний через окси. Прикладами таких алкокси груп (допускається визначення довжини тільки окремими прикладами) є метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, пентокси, ізопентокси, неопентокси, трет-пентокси, гексокси, ізогексокси, гептокси та октокси.

Якщо використовується тут, термін "моно-*N*- або ди-*N,N*-(*C*₁-*C*_х)алкіл..." стосується (*C*₁-*C*_х)алкільного замісника взятого незалежно, коли він є ди-*N,N*-(*C*₁-*C*_х)алкілом...(х стосується цілого

числа).

Посилання (наприклад, пункт 1) на "згаданий вуглець" у фразі "згаданий вуглець є, необов'язково, моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним гідрокси, згаданий вуглець є, необов'язково, монозаміщеним оксо" стосується кожного вуглецю в вуглеводневому ланцюзі, включаючи кінцеві вуглеці.

Посилання на "азот... дизаміщений оксо" (наприклад, пункт 1) стосується кінцевого азоту, який утворює нітро групу.

Зрозуміло, що карбоциклічний або гетероциклічний замісник може бути зв'язаний або в іншому випадку приєднаний до субстрату через різні атоми кільця без уточнення точного місце приєднання, тоді маються на увазі всі можливі місця, або через атом вуглецю, або наприклад, через тривалентний атом азоту. Наприклад, термін "піридил" означає 2-, 3- або 4-піридил, термін "тієніл" означає 2-, або 3-тієніл і т.і.

Вираз "фармацевтично прийнятна сіль" означає нетоксичну аніонну сіль, що містить аніони, такі як (але не обмежується) хлорид, бромід, йодид, сульфат, бісульфат, фосфат, ацетат, малеат, фумарат, оксалат, лактат, тарtrat, цитрат, глюконат, метансульфонат та 4-толуол-сульфонат. Вираз також означає нетоксичну катіонну сіль, таку як (але не обмежується) натрієву, калієву, кальцієву, магнієву, амонієву або протоновану бензантиніву (*N,N'*-добензилетилєндіамін), холінову, етаноламінову, діетаноламінову, етилендіамінову, мєгламінову (*N*-метилглюкамін), бенетамінову (*N*-бензилфєнетиламін), піперазинову або трометамінову (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол).

Якщо використовується тут, вирази "реакційно інертний розчинник" та "інертний розчинник" стосується розчинника або їх суміші, який не взаємодіє з вихідними матеріалами, реагентами, проміжними сполуками або продуктами, таким чином, що це призводить до зменшення виходу бажаного продукту.

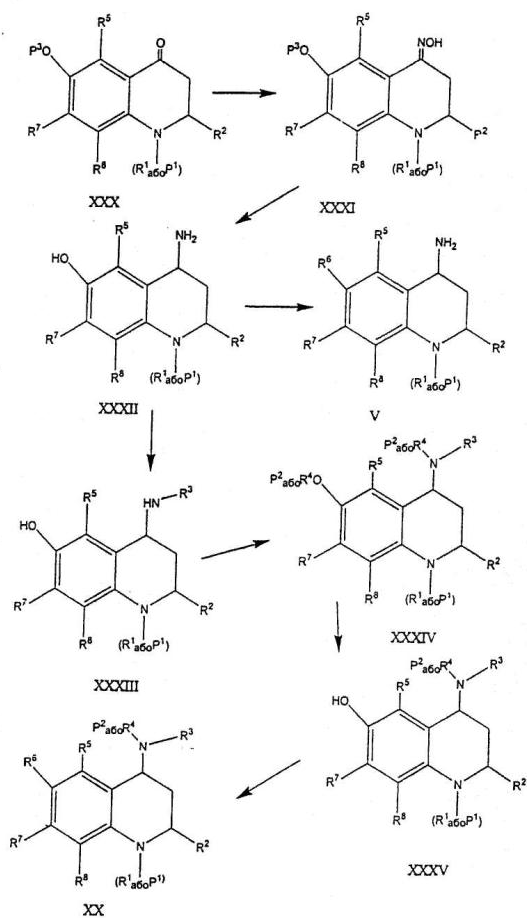
Термін "цис" стосується орієнтації двох замісників відносно один одного і площини кільця (або обидва "над" або обидва "під"). Аналогічно, термін "транс" стосується орієнтації двох замісників відносно один одного і площини кільця (замісники по різні сторони, кільця).

Альфа і бета стосуються орієнтації замісників відносно площини кільця (тобто, сторінки). Бета знаходиться над площиною кільця (тобто, сторінки) і альфа знаходиться під площиною кільця (тобто, сторінки).

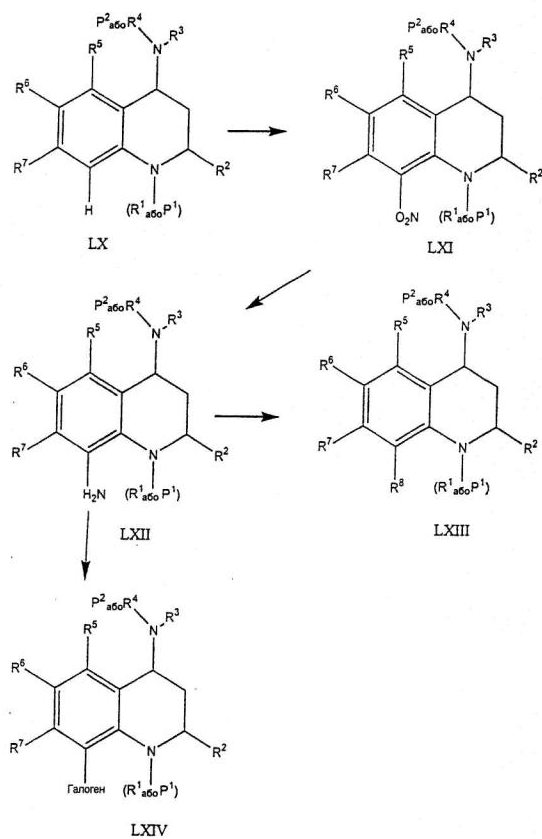
Будь-який хімік зрозуміє, що деякі сполуки цього винаходу можуть мати один або два атоми в певній стереохімічній або геометричній конфігурації забезпечуючи існування стереоізомерам та конфігураційним ізомерам. Всі такі ізомери і їх суміші включені в цей винахід. Гідрати та сольвати сполук цього винаходу також включені.

Зрозуміло, що сполуки цього винаходу можуть існувати в радіоміченій формі, тобто згадані сполуки можуть містити один або більшу кількість атомів, що мають атомну масу або масове число, що відрізняється від природної атомної маси або масового числа. Радіоізотопи водню, вуглецю,

CXEMA IV



CXEMA VI



CXEMA VII

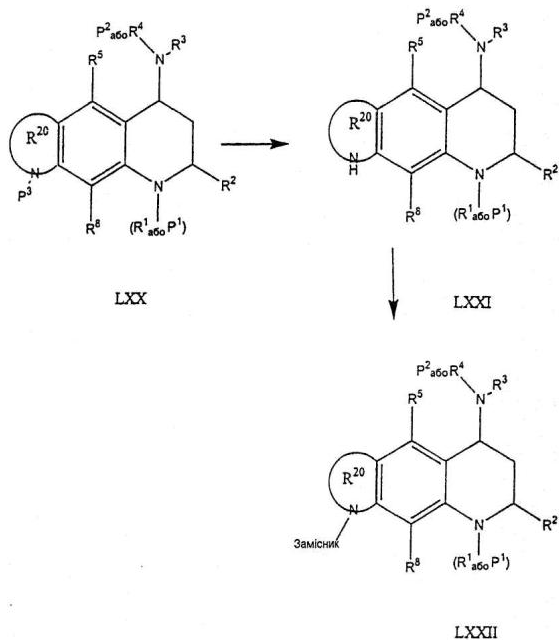
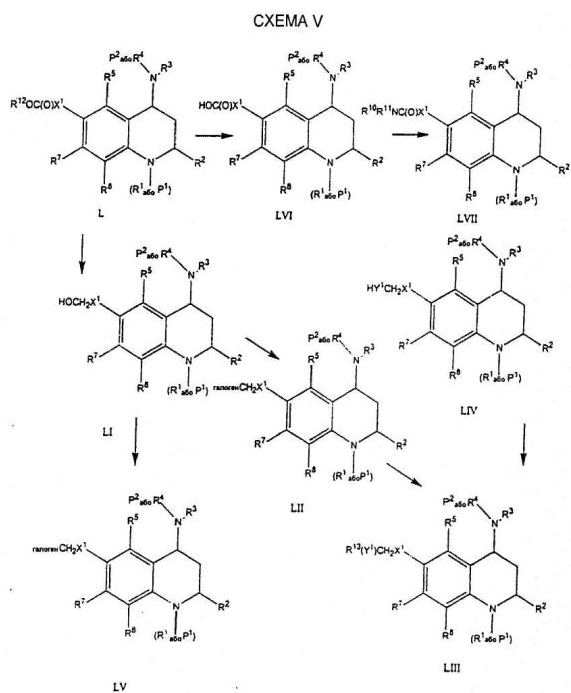
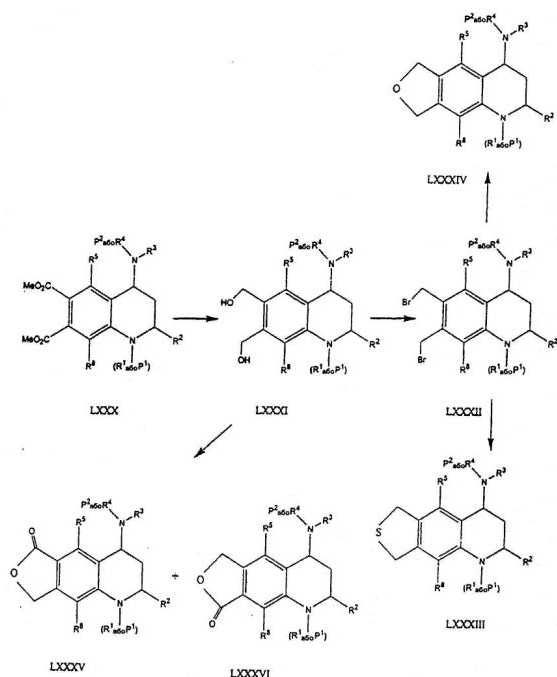


СХЕМА VIII



Як попереднє застереження, слід зазначити, що при одержанні сполук Формули I деякі способи одержання, що використовуються для одержання сполук описаних тут можуть потребувати захисту деяких віддалених функціональних груп (наприклад, первинного аміну, вторинного аміну, карбоксилу в попередниках Формули I). Необхідність для такого захисту буде залежати від природи віддаленої функціональної групи і умов способу одержання. Необхідність такого захисту легко визначить спеціаліст в цій галузі. Використання таких методів захисту/зняття захисту також описано в літературі. Для загального ознайомлення з захисними групами і їх використанням, дивіться T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Наприклад, в Реакційних Схемах I і II деякі сполуки Формули I містять первинну аміно або карбоксильну групу, які можуть заважати, реагуючи з іншими частинами молекули, якщо останні не захищені. Відповідно, такі функціональні групи можуть бути захищені використовуючи прийнятну захисну групу, яка може бути видалена на пізнішій стадії. Придатні захисні групи для захисту аміно і карбоксильної групи включають такі захисні групи, що звичайно використовуються в синтезі пептидів (такі як N-т-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл для амінів і естери нижчого алкілу або бензилу для карбоксильних груп), які зазвичай не реагують за описаних умов реакції і можуть звичайно бути видалені без змін інших функціональних груп в сполуці Формули I.

Згідно з Реакційною Схемою I, сполуки Формули III, де R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , і R^8 є такими як описано вище і P^2 є прийнятною захисною групою, можуть бути одержані з прийнятного ароматичного аміну Формули II, де R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є такими як описано вище.

Тетрагідрохінолін Формули III одержують шляхом обробки прийнятного ароматичного аміну Формули II потрібним карбоксальдегідом в інертному розчиннику, такому як вуглеводень (наприклад, гексан, пентан або циклогексан), ароматичний вуглеводень (наприклад, бензол, толуол або ксилен), галогенвуглець (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю або дихлоретан), етер (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, діоксан, диметоксиетан, метил трет-бутиловий етер, і т.і.), нітрил (наприклад, ацетонітрил або пропіонітрил), нітроалкан (наприклад, ніторметан або нітробензол), переважно дихлорметан з дегідратуючим агентом (наприклад, сульфат натрію або сульфат магнію) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом 1-24 годин (переважно, 1 годину). Одержаний розчин обробляють придатно заміщенням (наприклад, бензилоксикарбонілом, т-бутоксикарбонілом, метоксикарбонілом, формілом-, ацетилом-, діалілом- або дибензілом-), переважно карбоксибензилоксидом-, N-вінілом і кислотою Л'юїса (наприклад, трифторидом бору, ефіратом трифториду бору, хлоридом цинку, тетрахлоридом титану, трихлоридом заліза, трихлоридом алюмінію, дихлоридомалкілалюмінію, хлоридомдіалкілалюмінію або трифлатом ітербію (III); переважно ефіратом трифториду бору) або протонною кислотою, такою як галогенводнева кислота (наприклад, фтор, хлор, бром або йод), алкілсульфоновою кислотою (наприклад, p-толуол, метан або трифторметан) або карбоною кислотою (наприклад, мурашиною, оцтовою, трифтороцтовою або бензойною) при температурі від приблизно -78°C до приблизно 50°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом 0,1-24 годин (переважно, 1 годину).

Альтернативно, амін Формули II і прийнятний карбоксальдегід можуть бути сконденсовані шляхом обробки розчину аміну і алкіламінової основи (переважно, триетиламіну) в полярному апротонному розчиннику (переважно, дихлорметані) тетрахлоридом титану в полярному апротонному розчиннику (переважно, в дихлорметані) при температурі від приблизно -78°C до приблизно 40°C (переважно, при 0°C) з наступною обробкою карбоксальдегідом при температурі від приблизно -78°C до приблизно 40°C (переважно, при 0°C). Реакція триває від приблизно 0,1 до приблизно 10 годин (переважно, 1 годину) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 40°C (переважно, при кімнатній температурі) даючи імін, який реагує з N-вінілом, як описано вище.

Сполуки Формули IV, де R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є такими як описано вище і P^1 і P^2 є захисними групами, можуть бути одержані з відповідного аміну Формули III використовуючи різноманітні реакції аміну, шляхами відомими спеціалісту в цій галузі.

Таким чином, сполуки Формули IV, де R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є такими як описано вище і P^1 і P^2 є прийнятними різними захисними групами для аміно замісників одержують з відповідного тетрагідрохіноліну Формули III використовуючи стандартні методики для перетворення амінів у функціональні групи описані для R^1 вище, дивіться Richard

Larock, *Comprehensive Organic Transformations*. VCH Publishers Inc., New York, 1989 і Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, New York, 1985. Наприклад, сполуку Формули III обробляють прийнятим карбонілхлоридом, сульфонілхлоридом або сульфінілхлоридом, ізоціанатом або тіоізоціанатом в полярному апротонному розчиннику (переважно, дихлорметані) в присутності основи (переважно, піридину) при температурі від приблизно -78°C до приблизно 100°C (переважно, починали з 0°C і поступово нагріваючи до кімнатної температури) протягом 1-24 годин (переважно, 12 годин).

Карбамати і сечовини Формули IV (де R^1 є $W=C(O)$, $X=O-Y$, $S-Y$, $N(H)-Y$ або NY_2) можуть бути одержані з амінів Формули III через відповідні карбамоїлхлориди шляхом обробки аміну Формули III розчином фосгену в вуглеводневому розчиннику (переважно, толуолі) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 200°C (переважно, при температурі кипіння) протягом часу від 0,1 до 24 годин (переважно, 2 години).

Відповідні сечовини можуть бути одержані шляхом обробки розчину карбамоїлхлоридів (переважно, як описано вище) прийнятим аміном в полярному розчиннику (переважно, дихлорметані) при температурі від приблизно -78°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 12 годин).

Відповідний карбамат може бути одержаний шляхом обробки розчинів карбамоїлхлоридів (переважно, як описано вище) прийнятим спиртом і придатною основою (переважно, гідридом натрію) в полярному розчиннику (переважно, діоксані) при температурі від приблизно -78°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 12 годин).

Альтернативно, відповідний карбамат може бути одержаний шляхом обробки розчинів карбамоїлхлоридів при температурі від приблизно 0°C до приблизно 200°C в прийнятному спирті протягом часу від 1 до 240 годин (переважно, 24 години).

Сполуки Формули IV, де R^1 є Y, можуть бути одержані використовуючи методи введення Y замісників, таких як алкільний або алкіл зв'язаний замісник, відомі спеціалістам в цій галузі. Методи включають, наприклад, формування амідів з аміну Формули III і активування карбоксильної групи з наступними відновленням амідів бораном в етерному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Альтернативно, алкільний або алкіл зв'язаний замісник можуть бути прикріплені відновленням після конденсації аміну Формули III з необхідним карбонілом, що містить реактант. Також, амін може бути підданий реакції з прийнятим алкіл або арилгалогенідом відповідно до методів відомих спеціалісту в цій галузі.

Таким чином, амін Формули III і кислоту (наприклад, галогенвмісну, сірчану, сульфонову або карбонову, переважно оцтову) обробляють прийнятим карбонілом, що містить реактант в полярному розчиннику (переважно, етанолі) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C

(переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від приблизно 0,1 до 24 годин (переважно, 1 годину) з наступною обробкою гідридом (наприклад, боргідридом натрію, ціаноборгідридом натрію, переважно триацетоксидоборгідридом натрію) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом 0,1-100 годин (переважно, 5 годин).

Амін Формули V, де R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є такими як описано вище і P^1 є захисною групою, може бути одержаний з відповідної сполуки Формули IV шляхом зняття захисту (P^2) використовуючи методи відомі спеціалісту в цій галузі, включаючи гідроліз, що полягає в обробці кислотою (наприклад, трифтороцтовою кислотою, бромводневою), основою (гідроксидом натрію), або реакцією з нуклеофілом (наприклад, метилтіолатом натрію, ціанідом натрію і т.і.) і для триалкілсилілетоксикарбонільної групи використовують фториди (наприклад, тетрабутиламонію фторид). Для видалення бензилоксикарбонільної групи, гідроліз проводять обробляючи сполуку Формули IV гідридом (наприклад, при тиску водню 1-10 атмосфери, в циклогексані або форміаті амонію) в присутності придатного каталізатору (наприклад, 5-20% паладію на вугіллі, гідроксиду паладію; переважно, 10% паладію на вугіллі) в полярному розчиннику (наприклад, метанолі, етанолі або етилацетаті; переважно, етанолі) при температурі від приблизно -78°C до приблизно 100°C , переважно при кімнатній температурі, протягом 0,1-24 годин, переважно 1 годину.

Сполуки Формули VI, де R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є такими як описано вище і P^1 є захисною групою, як описано вище, можуть бути одержані з відповідного аміну Формули V використовуючи різноманітні реакції аміну відомі спеціалісту в цій галузі.

Сполуки Формули VI, де R^3 є такою, як описано вище, можуть бути одержані використовуючи методи відомі спеціалісту в цій галузі шляхом відновлення R^3 замісників;

включаючи, наприклад, методи описані для введення R^1 замісника у перетворенні сполук Формули III у сполуки Формули IV. Методи включають, наприклад, формування амідів з аміну Формули V і активування карбоксильної групи з наступними відновленням амідів бораном в етерному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Альтернативно, алкільний або алкіл зв'язаний замісник може бути прикріплений відновленням прийнятного іміну, імін одержують конденсацією аміну Формули V з необхідним карбонілом, що містить реактант. Також, амін Формули V може бути підданий реакції з прийнятим алкілгалогенідом відповідно до методів відомих спеціалісту в цій галузі.

Таким чином, амін Формули V і кислоту (наприклад, галогенвмісну, сірчану, сульфонову або карбонову, переважно хлорводневу) обробляють прийнятим карбонілом, що містить реактант в полярному розчиннику (переважно, дихлорметані) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від приблизно 0,1 до 24 годин (переважно, 1 годину) з наступною обробкою гідридом

(наприклад, боргідридом натрію або ціаноборгідридом натрію, переважно триацетоксидоборгідридом натрію) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом 0,1-100 годин (переважно, 5 годин).

Сполуки Формули VII, де $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7$ і R^8 є такими як описано вище і P^1 і P^2 є захисними групами, можуть бути одержані з відповідної сполуки Формули IV за методами відомими спеціалісту в цій галузі; наприклад, за методами описаними для введення R^3 замісника вище у перетворенні сполуки Формули V у сполуку Формули VI.

Слідуючи цьому, відповідна сполука Формули VI може бути одержана з сполуки Формули VII шляхом прийнятного зняття захисту, за методом описаним вище для перетворення сполуки Формули IV у сполуку Формули V.

Коли R^3 є H і R^4 є такою, як описано вище, R^4 може представляти R^3 в сполуках Формули VI і VII на Схемі I, таким чином, забезпечується схема синтезу для таких сполук. Відповідно до Схеми II, дигідрохінолони Формули XI, де R^2, R^5, R^6, R^7, R^8 і Y є такими як описано вище і P^1 є захисною групою, можуть бути одержані з відповідних хінолінів Формули X шляхом обробки їх металоорганічною сполукою і хлорформіатом з наступним гідролізом.

Таким чином, суміш хіноліну Формули X і надлишок (переважно, 1,5 еквіваленти) металоорганічної сполуки (реагент Грин'яра) в полярному апротонному розчиннику (наприклад, діетиловому етері або дихлорметані; переважно тетрагідрофурані) обробляють надлишком (переважно, 1,5 еквіваленти) Y- або P^1 -хлороформіату при температурі від приблизно -100°C до приблизно 70°C (переважно, -78°C) з наступним нагріванням до температури від приблизно 0°C до приблизно 70°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 0,1 до 24 годин (переважно, 1 годину). Одержану суміш об'єднують з надлишком (переважно, 2 еквіваленти) водного розчину кислоти (переважно, 1 молярною хлорводневою кислотою) і суміш інтенсивно перемішують протягом часу від 0,1 до 24 годин (переважно, 1 годину, або до повного гідролізу проміжного енолетеру).

Сполуки Формули XI є сполуками Формули XVI, де R^1 є $-C(O)OY$ або R^1 є $-C(O)OP^1$ без подальшого перетворення.

Сполуки Формули XV, де R^2, R^5, R^6, R^7 і R^8 є такими як описано вище, можуть бути одержані з відповідного дигідрохіноліну Формули XI (де сполука XI містить P^1) шляхом прийнятного зняття захисту (включаючи спонтанне декарбоксилювання), як описано для перетворення сполуки Формули IV у сполуку Формули V.

Сполуки Формули XVI, де R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 і R^8 є такими як описано вище і P^1 є захисною групою, можуть бути одержані з відповідного дигідрохінолону Формули XV, як описано для перетворення сполуки Формули III у сполуку Формули IV. В деяких випадках, де реагент також реагує з киснем карбонілу в 4-позиції, замісник може бути видалений обробкою кислотою (наприклад, водною HCl) або основою (наприклад, водним розчином гідроксиду натрію).

І знову, для тих сполук Формули XVI, де R^1 або P^1 є тими ж самими, що і для сполуки Формули XI, таке перетворення, як описано вище, не потрібно.

Аміни Формули VI, де $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7$ і R^8 є такими, як описано вище і P^1 є захисною групою, можуть бути одержані з відповідного дигідрохінолону Формули XVI послідовним відновним амінуванням. Дигідрохінолон Формули XVI, надлишок (переважно, 1,1 еквіваленти) R^3 -аміну і надлишок (переважно, 7 еквівалентів) основи аміну (переважно, триетиламіну) в полярному розчиннику (переважно, дихлорметані) обробляють 0,5-1,0 еквівалентами (переважно, 0,55 еквівалентами) тетрахлориду титану, у вигляді розчину в придатному полярному розчиннику (переважно, дихлорметані) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 40°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 12 годин). Одержаний імін Формули XII відновлюють обробляючи відновлюючим агентом (переважно, боргідридом натрію) в прийнятному полярному розчиннику (переважно, етанолі) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 80°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 12 годин) одержуючи суміш діастереомерів амінів Формули VI, звичайно переважає транс-ізомер. Альтернативно, відновлення може бути проведено шляхом обробки іміну Формули XII безпосередньо надлишком (переважно, 5 еквівалентів) боргідриду цинку, у вигляді розчину в ефірі (переважно, 0,2 молярного) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 40°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 12 годин) одержуючи суміш діастереомерів Формули VI, амінів, звичайно переважає цис-ізомер.

Альтернативно, амін Формули VI, де $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7$ і R^8 є такими як описано вище і P^1 є захисною групою, може бути одержаний з відповідних дигідрохінолонів Формули XVI шляхом утворення оксиму, відновлення і заміщення аміну. Таким чином, дигідрохінолон Формули XVI, надлишок (переважно, 3 еквіваленти) гідрохлориду гідроксиламіну і надлишок (переважно, 2,5 еквіваленти) основи (переважно, ацетату натрію) піддають взаємодії при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при температурі кипіння) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 2 години) в полярному розчиннику (переважно, етанолі). Одержаний оксим Формули XIII обробляють надлишком (переважно, 6 еквівалентів) водної основи (переважно, 2N гідроксид калію) в полярному розчиннику (переважно, етанолі) і надлишком (переважно, 4 еквіваленти) нікельалюмінієвого сплаву (переважно, 1:1 за вагою) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 0,25 до 24 годин (переважно, 1 годину). Одержаний амін Формули V представляє собою суміш діастереомерів (звичайно переважає цис-ізомер).

Вторинний амін Формули VI, де $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7$ і R^8 є такими, як описано вище і P^1 є захисною групою, може бути одержаний з прийнятного аміну Формули V, як показано на Схемі I для пере-

творення сполуки Формули V у сполуку Формули VI.

Відповідно до Схеми III сполуки Формули I, як описано вище, можуть бути одержані з прийнятих сполук Формули VI використовуючи методи добре відомі спеціалістам в цій галузі; наприклад, за методами описаними для перетворення R^1 замісника у перетворенні сполуки Формули III у сполуку IV.

Альтернативно, згідно до Схеми III, де можливо, якщо функціональна група R^1 є несумісною з реакцією утворення сполуки Формули I, тоді R^1 захищену сполуку Формули VI можна трансформувати у сполуку Формули I внаслідок послідовного захисту/зняття захисту і введення бажаного замісника. Таким чином, амін Формули VI обробляють прийнятним реагентом (наприклад, попередником захисної групи, активованим карбонатом (наприклад, хлороформіатом, дикарбонатом або карбонілімідазолом) в полярному розчиннику (переважно, дихлорметані) в присутності надлишку основи аміну (переважно, піридину) при температурі від приблизно -20°C до приблизно 40°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 12 годин) з одержанням сполуки Формули XX.

Також, сполуки Формули XX, де присутня R^2 можуть бути одержані, як показано на Схемі I з сполук Формули VII (мається R^1).

Аміни Формули XXI, де R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і R^4 є такими як описано вище і R^2 є захисною групою, можуть бути одержані з сполуки Формули XX шляхом селективного зняття захисту R^1 .

Коли R^1 є, наприклад, т-бутоксикарбонілом, сполука Формули XXI є відповідно отримуваною шляхом обробки кислотою (переважно, трифтороцтовою кислотою) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом 0,1-24 годин (переважно, 1 годину).

Сполуки Формули I або сполуки Формули XXII (де R^1 є такою, як описано вище) можуть бути одержані з відповідного аміну Формули XXI (де R^4 або R^2 є представленими відповідно) різноманітними реакціями аміну, шляхами відомими спеціалісту в цій галузі; наприклад, як описано на Схемі I для перетворення сполуки Формули III у сполуку Формули IV.

Аміни Формули XXIII можуть бути одержані з сполук Формули XXII шляхом придатного зняття захисту. Коли R^2 є, наприклад, бензилоксикарбонілом, сполуку Формули XXII обробляють надлишком гідриду (наприклад, циклогексеном, воднем або переважно форміатом амонію) в присутності від 0,01 до 2 еквівалентів (переважно, 0,1 еквіваленту) придатного каталізатору (переважно, 10% паладію на вугіллі) в полярному розчиннику (переважно, етанолі) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом 0,1-24 годин (переважно, 1 годину).

Сполука Формули I, де R^4 є такою як описано вище, може бути одержана використовуючи методи описані для перетворення сполуки Формули VI у сполуку Формули I на Схемі III.

Відповідно до Схеми IV сполуки Формули V, де R^1 , R^2 , R^5 , R^7 і R^8 є такими як описано вище і R^6 є

етеровим замісником, можуть бути одержані з хінолонів Формули XXX, що мають OP^3 замісник, де R^3 є захисною групою, в позиції R^6 , що використовується в наступних методиках. На додаток, аналогічно, такі методи можуть бути використані для одержані відповідних сполук, де R^5 , R^7 або R^8 є етеровими замісниками, виходячи з відповідної сполуки Формули XXX, що має OP^3 замісник в R^5 , R^7 або R^8 позиціях.

Таким чином, хінолон Формули XXX конденсують з гідрохлоридом гідроксиламіну в присутності мінеральної основи (переважно, ацетату натрію) в полярному розчиннику (переважно, етанолі) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при температурі кипіння) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 2 години) з одержанням оксиму Формули XXXI.

Оксим Формули XXXI обробляють надлишком (переважно, 6 еквівалентами) водної основи (переважно, 2N гідроксидом калію) і надлишком (переважно, 4 еквівалентами) нікельалюмінієвого сплаву (переважно, 1:1 за вагою) в полярному розчиннику (переважно, етанолі) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 0,25 до 24 годин (переважно, 2 годин) до одержання відповідного аміну Формули XXXII. Якщо необхідно, захисна група R^3 може бути видалена використовуючи стандартні методи, якщо перетворення оксиму не приводить до такого відщеплення.

Альтернативно, з сполуки Формули XXX може бути знятий захист (видалення R^3) за методами відомими спеціалісту в цій галузі, перед одержанням оксиму Формули XXXI (де R^3 є H), який може потім бути відновлений з утворенням аміну Формули XXXII.

Сполука Формули V, де R^6 є окси-зв'язаним замісником, може бути одержана шляхом обробки спирту Формули XXXII, наприклад, за умов реакції Мітцунобу. Таким чином, фенол Формули XXXII обробляють фосфіном (переважно, трифенілфосфіном) і азодикарбоксилатом (переважно, біс-(N-метилпіперазиніл)азодикарбоксамідом) і необхідним спиртом в полярному розчиннику (переважно, бензолі).

Використовуючи Схеми I і II одержана сполука Формули V може бути перетворена у сполуки Формули VI або Формули VIII, що є попередниками для сполук Формули I цього винаходу.

Альтернативно, сполука Формули XX, де R^6 є етерованим замісником і де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 є такими, як описано вище і R^1 і R^2 є захисними групами, може бути одержана з спиртів Формули XXXII, як описано вище. На додаток, аналогічно, такі методи можуть бути використані для одержані відповідних сполук, де R^5 , R^7 або R^8 є етеровими замісниками, виходячи з відповідної сполуки Формули XXXI і таким чином в кінці кінців сполуку Формули XXX (тобто, сполуку Формули XXX, що має OP^3 замісник в R^5 , R^7 або R^8 позиціях).

Вторинний амін Формули XXXIII, де R^3 є такою як описано, вище може бути одержаний з відповідної сполуки Формули XXXII згідно з методами Схеми I описаними вище для перетворення спо-

луки Формули V у сполуку Формули VI.

Сполуки Формули XXXIV, де R^4 є такою як описано вище, можуть бути одержані з амінів Формули XXXIII за методом подібним до описаного на Схемі III для перетворення сполуки Формули VI у сполуку Формули I.

З фенолу Формули XXXV може бути селективно знятий захист, наприклад, коли присутня R^4O_2CO- , шляхом обробки карбонату Формули XXXIV карбонатом калію в полярному розчиннику (переважно, метанолі) при температурі від приблизно $0^\circ C$ до приблизно $100^\circ C$ (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 12 годин).

Відповідні етери Формули XX можуть бути одержані з фенолу Формули XXXV використовуючи, наприклад, умови реакції Мітцунобу, описані вище для перетворення сполук Формули XXXII у сполуки Формули V.

Звичайно, спеціаліст в цій галузі повинен розуміти, що фенол може бути модифікований різними функціональними групами використовуючи стандартні методи, наприклад, як описано в Марчі або Ларок, або шляхом перетворення у відповідний трифлат використовуючи різноманітні реакції, включаючи каталіз перехідними металами.

Хоча наступна описана Схема V стосується модифікацій R^6 позиції (позиція R^6 описана вище в Формулі I) спеціаліст в цій галузі повинен розуміти, що аналогічні методи можуть бути застосовані до позицій R^5 , R^7 і R^8 .

Згідно з Схемою V, спирт Формули LI, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 і R^8 є такими як описано вище, P^1 і P^2 є захисними групами і X^1 є зв'язуючою групою, де вуглець (наприклад, метилен) є безпосередньо зв'язаним з карбонільним замісником, може бути одержаний з відповідного етеру (де R^{12} є підходящим алкільним замісником) шляхом відновлення.

Таким чином, етер Формули L обробляють сумішшю боргідрид натрію/метанол або бородинетилсульфідним комплексом в полярному розчиннику (переважно, тетрагідрофурані) при температурі від приблизно $0^\circ C$ до приблизно $100^\circ C$ (переважно, при температурі кипіння) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 3 години).

Сполуки Формули LII де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 і R^8 є такими, як описано вище, P^1 і P^2 є захисними групами і де замісник R^6 включає алкілгалогідний замісник, можуть бути одержані з відповідного спирту Формули LI шляхом його обробки триалкілфосфіном (переважно, трифенілфосфіном) і ди-галогеном (наприклад, бромом) в полярному розчиннику (переважно, дихлорметані) при температурі від приблизно $-78^\circ C$ до приблизно $100^\circ C$ (переважно, $0^\circ C$) протягом часу від 0,1 до 10 годин (переважно, 0,5 годин) з наступним нагріванням до кімнатної температури протягом часу від 0,1 до 10 годин (переважно, 3 години).

Сполуки Формули LIII, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 і R^8 є такими як описано вище, P^1 і P^2 є захисними групами, замісник R^6 включає етерний або тіоетерний замісник (тобто, Y^1 є S або O) і R^{13} є вуглець-зв'язаним замісником, можуть бути одержані шляхом обробки алкілгалогіду Формули LII в полярному розчиннику (переважно, N,N-диметилформаміді) потрібним алкоксидом або тіоалкокси-

дом при температурі від приблизно $0^\circ C$ до приблизно $100^\circ C$ (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 6 годин).

Альтернативно, етери і тіоетери Формули LIII, можуть бути одержані шляхом обробки відповідних спиртів і тіолів Формули LIV (тобто, Y^1 є S або O), де X^1 є замісником зв'язаним безпосередньо через вуглець з метиленовим замісником, з основою (переважно, гідридом натрію) і потрібним алкілюючим агентом в полярному розчиннику (переважно, N,N-диметилформаміді) при температурі від приблизно $0^\circ C$ до приблизно $100^\circ C$ (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 50 годин (переважно, 18 годин).

Сполуки Формули LV, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 і R^8 є такими, як описано вище, P^1 і P^2 є захисними групами, замісник R^6 включає алкілгалогід (наприклад, фторид) і X^1 є замісником, що безпосередньо зв'язаний з вуглецем метиленового замісника, можуть бути одержані шляхом обробки відповідного спирту Формули LI галогенуючим агентом. Наприклад, спирт обробляють фторуючим агентом (переважно, трифторидом диетиламіносірки) в полярному розчиннику (переважно, 1,2-дихлоретані) при температурі від приблизно $0^\circ C$ до приблизно $100^\circ C$ (переважно, $80^\circ C$) протягом часу від 0,1 до 10 годин (переважно, 0,75 годин).

Аміди Формули LVII, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 і R^8 є такими як описано вище, P^1 і P^2 є захисними групами і замісник R^6 включає амідний замісник (такий, що X є замісник, що зв'язаний безпосередньо з вуглецем карбонільного замісника і R^{10} і R^{11} є замісниками, що вибирають для одержання бажаного R^6 замісника, визначеного вище) можуть бути одержані з відповідної карбонової кислоти Формули LVI, яка може бути одержана з відповідного естеру карбонової кислоти Формули L.

Таким чином, естер Формули L обробляють водним гідроксидом (переважно, літію, натрію або калію) в полярному розчиннику (переважно, тетрагідрофурані і/або метанолі) при температурі від приблизно $0^\circ C$ до приблизно $100^\circ C$ (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 0,1 до 100 годин (переважно, 1 годину).

Амід Формули LVII може бути одержаний з відповідної кислоти Формули LVI за стандартними методами. Переважно, перетворюють карбоксильну групу у хлорангідрид розчиняючи кислоту в тіонілхлориді і витримують розчин при температурі від приблизно $0^\circ C$ до приблизно $80^\circ C$ (переважно, при температурі кипіння) протягом часу від 0,1 до 24 годин (переважно, 1 годину) перед випарюванням надлишку тіонілхлориду. Надалі одержаний хлорангідрид в полярному розчиннику (переважно, дихлорметані) обробляють прийнятним аміном, одержуючи амідне похідне, необов'язково, в присутності основи аміну (переважно, триетиламіну) при температурі від приблизно $-78^\circ C$ до приблизно $100^\circ C$ (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 0,1 до 100 годин (переважно, 1 годину).

Хоча наступна описана Схема VI стосується модифікації замісника R^8 , спеціаліст в цій галузі повинен розуміти, що аналогічні методи можуть бути застосовані до замісників R^5 , R^6 і R^7 .

Згідно до Схеми VI, сполука Формули LXI, де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ і R^7 є такими як описано вище і P^1 і P^2 є захисними групами, може бути одержана з відповідної сполуки Формули LX нітруванням. Сполуку Формули LX обробляють нітросульфінатом в галогенвмісному розчиннику, такому як дихлорметан при температурі від приблизно -78°C до приблизно 0°C протягом часу від приблизно 0,5 годин до приблизно 3 годин з наступним нагріванням до кімнатної температури.

Амін Формули LXII, де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ і R^7 є такими, як описано вище і P^1 і P^2 є захисними групами, може бути одержаний з відповідної сполуки Формули LXI шляхом відновлення. Сполуку Формули LXI підрують обробляючи воднем в присутності благородного металу, в якості катализатора (наприклад, паладію на вугіллі), в полярному розчиннику, такому як етанол при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C протягом часу від приблизно 1 до 24 годин при підвищеному тиску (наприклад, 1-3 атмосфери).

Сполука Формули LXIII, де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ і R^7 є такими як описано вище, P^1 і P^2 є захисними групами і R^8 є амінозв'язаною функціональною групою, може бути одержана з відповідної сполуки Формули LXII. Амін Формули LXII модифікують за методикою аналогічно описаній в Схемі I для перетворення сполуки Формули III у сполуку Формули IV.

Сполука Формули LXIV, де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ і R^7 є такими, як описано вище і P^1 і P^2 є захисними групами, може бути одержана з відповідної сполуки Формули LXII. Амін Формули LXII обробляють т-бутилнітратом і безводним галогенідом міді в полярному розчиннику при температурі від приблизно 30°C до приблизно 100°C протягом часу від приблизно 1 години до приблизно 24 годин.

Звичайно, спеціаліст в цій галузі повинен розуміти, що галоїд може бути модифікований різноманітними функціональними групами використовуючи стандартні методики, наприклад, як описано Лораком або Марчем.

Згідно до Схеми VII, гетероцикли Формули LXXI, де R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 і R^8 є такими, як описано вище, P^1 і P^2 є захисними групами і R^{20} є азотовмісним гетероциклом прикondенсованим до хінолінового кільця, можуть бути одержані з сполуки Формули LXX, де P^3 є захисною групою, шляхом селективного зняття захисту.

Коли P^3 є, наприклад, бензилоксикарбонілом, сполука Формули LXX є розщеплюваною з одержанням сполуки Формули LXXI шляхом обробки водневмісним похідним (переважно, воднем при 3 атмосферах) в присутності придатного катализатора (переважно, 10% паладію на вугіллі) в полярному розчиннику (переважно, етанолі) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом 0,1-24 годин (переважно, 1 годину).

Сполуки Формули LXXII, де R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 і R^8 є такими, як описано вище, P^1 і P^2 є захисними групами, R^{20} є азотовмісним гетероциклом прикondенсованим до хінолінового кільця, і "Замісник" вибирають таким чином, щоб одержати бажані сполуки описані вище, можуть бути одержані з

відповідного аміну Формули LXXI із застосуванням різноманітних реакцій аміну відомих спеціалісту в цій галузі; наприклад, як описано на Схемі I для перетворення сполуки Формули III у сполуку Формули IV.

Сполуки Формули LXX можуть бути одержані згідно до методів описаних на Схемах I, II і III. Наприклад, на Схемі II хіноліни Формули X одержують за методами відомими спеціалісту в цій галузі з ариламинів Формули II, де R^5 і R^6, R^6 і R^7 , або R^7 і R^8 утворюють кільце, як описано вище. Ці біциклічні арилами́ни також синтезують з використанням різноманітних методів відомих середньому спеціалісту в цій галузі. Такі біциклічні арилами́ни використовують в послідовності перетворень, як показано на Схемах I і III з одержанням бажаних сполук.

Сполуки Формули LXX також можуть бути одержані з сполук Формули I, де R^5 і R^6, R^6 і R^7 , або R^7 і R^8 містять функціональні групи, що здатні до циклізації, наприклад, згідно до Схеми VIII, таким чином з утворення бажаного кільця, використовуючи методи відомі середньому спеціалісту в цій галузі, придатні для циклізації таких замісників.

Наприклад, сполуку Формули LXXXII, Схема VIII, піддають реакції з $P^3\text{NH}_2$ з одержанням P^3 захищеного ізоіндоліну.

Згідно до Схеми VIII діестери Формули LXXX відновлюють одержуючи відповідні диспирти Формули LXXXI згідно до методів аналогічних описаних на Схемі V для перетворення сполуки Формули L у сполуку Формули LI. Активація цих спиртів для електрофільної атаки може бути здійснена рядом стандартних методів, таким як перетворення галоїду у сульфонат (переважно, перетворення бісброміду Формули LXXXII шляхом обробки двома еквівалентами дибромтрифенілфосфоборану). Утворення триацилу Формули LXXXIII може бути здійснено обробкою бісброміду сульфідом (переважно, сульфідом натрію) в системі вода/органічний не змішуваний з водою розчинник (переважно, суміш води і толуолу), що містить придатний міжфазний катализатор (переважно, тріетилгексиламонійбромід) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 100 годин (переважно, 12 годин).

Кисневмісні гетероцикли Формули LXXXIV можуть бути одержані використовуючи стандартні методи етерифікації, що включають реакцію нуклеофільного заміщення прийнятного біселектрофілу у відповідній сполуці Формули LXXXII. Наприклад, утворення оксациклу може бути здійснено шляхом обробки біс-броміду у водонезмішуваному розчиннику (переважно, бензолі) з водним гідроксидом натрію (переважно, 30% гідроксидом натрію) що містить придатний міжфазний катализатор (переважно, бензил три-н-бутиламонійхлорид) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, 80°C) протягом часу від 1 до 100 годин (переважно, 4 години).

Лактони Формули LXXXV і LXXXVI, де R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 і R^8 є такими як описано вище і P^1 і P^2 є захисними групами, можуть бути одержані використовуючи стандартні методи лактонізації, що включають окисну циклізацію відповідного диспи-

рту Формули LXXXI. Таким чином, придатний біс-спирт обробляють окислюючим агентом (переважно, хлорхроматом піридинію) в полярному апротонному розчиннику (переважно, дихлорметані) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (зазвичай, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 100 годин (переважно, 24 години) з одержанням суміші лактамів Формули LXXXV і Формули LXXXVI, які можуть бути розділені використовуючи стандартні методики.

Проліки сполук Формули I можуть бути одержані згідно до методів відомих спеціалісту в цій галузі. Приклади характерних методів описані далі.

Проліки цього винаходу, в яких карбоксильна група карбонової кислоти сполуки Формули I заміщена естерною, можуть бути одержані реакцією карбонової кислоти з прийнятим алкілгалоїдом в присутності основи, такої як карбонат калію в інертному розчиннику, такому як диметилформамід при температурі від приблизно 0 до 100°C протягом часу від приблизно 1 до приблизно 24 годин. Альтернативно, кислоту піддають реакції з прийнятим спиртом в якості розчинника в присутності каталітичної кількості кислоти, такої як концентрована сірчана кислота при температурі від приблизно 20 до 100°C, переважно при температурі кипіння, протягом часу від приблизно 1 годину до приблизно 24 годин. Інший метод полягає у реакції кислоти із стехіометричною кількістю спирту в присутності каталітичної кількості кислоти в інертному розчиннику, такому як толуол або тетрагідрофуран, з постійним видаленням води використовуючи фізичні (наприклад, насадка Діна-Старка) або хімічні (наприклад, молекулярні сита) методи.

Проліки цього винаходу, в яких спиртові групи модифіковані у етерні можуть бути одержані внаслідок реакції спирту з прийнятим алкілбромідом або йодидом в присутності основи, такої як карбонат калію в інертному розчиннику, такому як диметилформамід при температурі від приблизно 0 до 100°C протягом часу від приблизно 1 до приблизно 24 годин. Алканоіламінометиллові етери можуть бути одержані реакцією спирту з біс(алканоіламіно)метаном в присутності каталітичної кількості кислоти в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, згідно до методу описаного в патенті США 4997984. Альтернативно, ці сполуки можуть бути одержані за методами описаними Hoffman et al. in J. Org. Chem. 1994,59, 3530.

Глікозиди одержують реакцією спирту і вуглеводню в інертному розчиннику, такому як толуол в присутності кислоти. Звичайно, воду що утворюється в ході реакції видаляють як описано вище. Альтернативно є реакція спирту з придатно захищеним глікозилгалоїдом в присутності основи з наступним зняттям захисту.

N-(1-гідроксиалкіл)аміди, N-(1-гідрокси-1-(алкоксикарбонілом)метил)аміди можуть бути одержані реакцією амідів з прийнятим альдегідом в нейтральному або основному середовищі (наприклад, етоксид натрію в етанолі) при температурі від 25 до 70°C. Похідні N-алкоксиметилу або N-1-(алкокси)алкілу можуть бути одержані реакцією N-незаміщеної сполуки з необхідним алкілгалоїдом в

присутності основи в інертному розчиннику.

Сполуки цього винаходу можуть також бути використані в комбінації з іншими фармацевтичними агентами (наприклад, агентами, що зменшують вміст ЛНЩ-холестеролу, агентами, що зменшують вміст тригліцериду) для лікування захворювань/станів описаних тут. Наприклад, вони можуть бути використані в комбінації з інгібіторами синтезу холестеролу, інгібіторами абсорбції холестеролу, інгібіторами секреції МТР/АроВ і іншими агентами, що зменшують вміст холестеролу, такими як фібрати, ніацин, іонообмінні смоли, антиоксиданти, інгібітори АСАТ і секвестранти жовчної кислоти. При лікуванні і сполуки цього винаходу і інші лікарські засоби призначаються ссавцям (наприклад, людям, чоловікам або жінкам) використовуючи загальновідомі методи цього винаходу.

В якості другої сполуки в комбінації цього винаходу може бути використаний будь який інгібітор HMG-CoA редуктази. Термін інгібітор HMG-CoA редуктази стосується сполуки, що інгібує біоперетворення гідроксиметилглутарил-коферменту А у мевалонієву кислоту, що каталізується HMG-CoA редуктазою. Такі інгібітори досить легко можуть бути встановлені спеціалістом в цій галузі використовуючи стандартні методи досліджень (наприклад, Meth. Enzymol. 1981; 71:455-509 і посилання розташовані тут). Різноманіття цих сполук описано з посиланням нижче, однак, інші інгібітори HMG-CoA редуктази добре відомі спеціалістам в цій галузі. Патент США №4231938 (опис якого є тим самим включеним посиланням) описує деякі ізолювані після культивування мікроорганізмів, що належать до виду *Aspergillus* сполуки, такі як ловастатин. Також, патент США №4444784 (опис якого є тим самим включеним посиланням) описує синтетичні похідні вищезгаданих сполук, такі як сімвастатин. Також, патент США №4739073 (опис якого є включеним посиланням) описує деякі заміщені індолі, такі як флувастатин. Також, патент США №4346227 (опис якого є включеним посиланням) описує похідні ML-236B, такі як правастатин. Також, EP-491226A (опис якого є включеним посиланням) описує деякі піридилгідроксигептанові кислоти, такі як рівастатин. На додаток, патент США №5273995 (опис якого є включеним посиланням) описує деякі 6-[2-(заміщені-пірол-1-іл)алкіл]пірин-2-они, такі як аторвастатин.

В якості другої сполуки в комбінації цього винаходу може бути використаний будь який інгібітор секреції МТР/АроВ (протеїн, що переносить мікросомальний тригліцерид і/або аполіпротеїн В). Термін інгібітор секреції МТР/АроВ стосується сполук, які інгібують секрецію тригліцеридів, холестеринного етеру і фосфоліпідів. Такі інгібітори досить легко можуть бути встановлені спеціалістом в цій галузі використовуючи стандартні методи досліджень (наприклад, Wetterau J. R. 1992; Science 258:999). Різноманіття цих сполук описано з посиланням нижче, однак, інші інгібітори секреції МТР/АроВ добре відомі спеціалістам в цій галузі. WO 96/40640 і WO 98/23593 є прикладами публікацій на цю тему. Наприклад, надалі, зокрема, використовуються такі інгібітори секреції МТР/АроВ:

4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти

[2-(1H-[1,2,4]триазол-3-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]амід;

4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти [2-(2-ацетиломіноаміноетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]амід;

(2-{6-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл}етил)-карбамінової кислоти метиловий естер;

4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти [2-(1H-імідазол-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]амід;

4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти [2-(2,2-дифенілетил)-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-6-іл]амід; і

4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти [2-(2-етоксиетил)-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-6-іл]амід.

В якості другої сполуки в комбінації цього винаходу може бути використаний будь який інгібітор HMG-CoA синтази. Термін інгібітор HMG-CoA синтази стосується сполуки, що інгібує біосинтез гідроксиметилглутарил-коферменту А з ацетил-коферменту А і ацетоацетил-коферменту А, що каталізується HMG-CoA синтазою. Такі інгібітори досить легко можуть бути встановлені спеціалістом в цій галузі використовуючи стандартні методи досліджень (Meth. Enzymol. 1975; 35:155-160; Meth. Enzymol. 1985; 110:19-26 і посилання розташовані тут). Різноманіття цих сполук описано з посиланням нижче, однак, інші інгібітори HMG-CoA синтази добре відомі спеціалістам в цій галузі. Патент США №5120729 (опис якого є тим самим включеним посиланням) описує деякі похідні бета-лактамів. Патент США №5064856 (опис якого є тим самим включеним посиланням) описує деякі похідні спіро-лактонів, одержаних культивуванням мікроорганізму (MF5253). Патент США №4847271 (опис якого є тим самим включеним посиланням) описує деякі оксетанові сполуки, такі як похідні 11-(3-гідроксиметил-4-оксо-2-оксетіл)-3,5,7-триметил-2,4-ундекадієнової кислоти.

В якості другої сполуки в комбінації цього винаходу може бути використана будь яка сполука, що підвищує експресію гену HMG-CoA редуктази. Такі агенти можуть бути інгібіторами транскрипції HMG-CoA редуктази, що блокують транскрипцію ДНК або інгібіторами трансляції, що попереджають трансляцію мРНК, що кодує HMG-CoA редуктазу. Такі сполуки можуть або діяти на транскрипцію, або безпосередньо на трансляцію, або можуть біотрансформувати сполуки, що мають вищезгадану активність одного або більшої кількості ферментів в біосинтетичному каскаді холестеролу або можуть керувати накопиченням ізопренового метаболіту, що має вищезгадану активність. Такі регулятори легко визначаються спеціалістом в цій галузі використовуючи стандартні методи дослідження (Meth. Enzymol. 1985; 110:9-19). Деякі сполуки описано з посиланням нижче, однак, інші інгібітори експресії гену HMG-CoA редуктази добре відомі спеціалістам в цій галузі. Патент США №5041432 (опис якого є включеним посиланням) описує деякі похідні 15-заміщених ланостеролів. Інші окислені стероли, що стримують синтез HMG-CoA редуктази обговорюються E.I. Merck (Prog. Lip. Res. 1993, 32:357-416).

В якості другої сполуки в комбінації цього винаходу може бути використаний будь який інгібітор сквален синтази. Термін інгібітор сквален синтази стосується сполук, що інгібують конденсацію 2 молекул фамезилпірофосфату в результаті чого утворюється сквален, що каталізується сквален синтазою. Такі інгібітори досить легко можуть бути встановлені спеціалістом в цій галузі використовуючи стандартні методи досліджень (Meth. Enzymol. 1969; 15: 393-454 і Meth. Enzymol. 1985; 110:359-373 і посилання розташовані тут). Різноманіття цих сполук описано з посиланням нижче, однак, інші інгібітори сквален синтази добре відомі спеціалістам в цій галузі. Патент США №5026554 (опис якого включений в якості посилання) описує продукти ферментації мікроорганізму MF5465 (ATCC 74011) включаючи зараговану кислоту. Опис інших запатентованих інгібіторів сквален синтази міститься в (Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4).

В якості другої сполуки в комбінації цього винаходу може бути використаний будь який інгібітор сквален епоксидози. Термін інгібітор сквален епоксидози стосується сполук, що інгібують біоперетворення сквалену і молекулярного кисню в сквален-2,3-епоксид, що каталізується сквален епоксидазою. Такі інгібітори досить легко можуть бути встановлені спеціалістом в цій галузі використовуючи стандартні методи досліджень (Biochim. Biophys. Acta 1984; 794:466-471). Різноманіття цих сполук описано з посиланням нижче, однак, інші інгібітори сквален епоксидози добре відомі спеціалістам в цій галузі. Патенти США №5011859 і 5064864 (описи яких включені в якості посилання) описують деякі фтор аналогів сквалену. Заявка EP 395768 A (опис якого включений в якості посилання) описує деякі заміщені аліламінові похідні. Публікація PCT WO 9312069 A (опис якого є тим самим включеним посиланням) описує деякі похідні аміноспирту. Патент США №5051534 (опис якого є тим самим включеним посиланням) описує деякі похідні циклопропілокси-сквалену.

В якості другої сполуки в комбінації цього винаходу може бути використаний будь який інгібітор сквален циклази. Термін інгібітор сквален циклази стосується сполук, що інгібують біоперетворення сквален-2,3-епоксиду у ланостерол, що каталізується сквален циклазою. Такі інгібітори досить легко можуть бути встановлені спеціалістом в цій галузі використовуючи стандартні методи досліджень (FEBS Lett. 1989.244:347-350.). На додаток, сполуки описані з посиланням нижче є інгібіторами сквален циклази, однак, інші інгібітори сквален циклази добре відомі спеціалістам в цій галузі. PCT публікація WO 9410150 (опис якого є тим самим включеним посиланням) описує деякі похідні 1,2,3,5,6,7,8,8 α -октагідро-5,5,8 α (β)-триметил-6-ізохінолінаміну, такі як N-трифторацетил-1,2,3,5,6,7,8,8 α -октагідро-2-аліл-5,5,8 α (β)-триметил-6(β)-ізохінолінамін. У французькому патенті 2697250 (опис якого є тим самим включеним посиланням) описуються деякі похідні β , β -диметил-4-піперидинетанолу, такі як 1-(1,5,9-триметилдецил)- β , β -диметил-4-піперидинетанол.

В якості другої сполуки в комбінації цього винаходу може бути використана будь який об'єдна-

ний інгібітор сквален епоксидози/сквален циклази. Термін об'єднаний інгібітор сквален епоксидози/сквален циклази стосується сполук, що інгібують біоперетворення сквалену у ланостерол через проміжний сквален-2,3-епоксид. В деяких дослідженнях не можливо становити різницю між інгібітором сквален епоксидози і сквален циклази, однак, ці дослідження загальноприйняті серед спеціалістів в цій галузі. Таким чином, інгібуючи активність об'єданого інгібітору сквален епоксидози/сквален циклази легко встановити спеціалісту в цій галузі використовуючи вищезгадані стандартні дослідження на визначення інгібітору для сквален циклази або сквален епоксидози. Різноманіття цих сполук описано з посиланням нижче, однак, інші інгібітори сквален епоксидози/сквален циклази добре відомі спеціалістам в цій галузі. Патенти США №5084461 і 5278171 (описи яких включені в якості посилання) описують деякі похідні азадекаліну. Публікація EP 468434 (опис якого включений в якості посилання) описує деякі похідні піперидидилового етеру і тіо-етеру, такі як 2-(1-піперидил)пентилізопентилсульфоксид і 2-(1-піперидил)етилетилсульфід. Публікація PCT WO 9401404 (опис якого є тим самим включенням посиланням) описує деякі ацилпіперидини, такі як 1-(1-оксопентил-5-фенілтіо)-4-(2-гідрокси-1-метил)етил)піперидин. Патент США №5102915 (опис якого є тим самим включенням посиланням) описує деякі похідні циклопропілокси-сквалену.

Вихідні матеріали і реагенти для вище описаних сполук Формули I є також досить легко доступними або можуть бути легко синтезовані спеціалістом в цій галузі використовуючи загальноприйняті методи органічного синтезу. Наприклад, багато сполук, що тут використовуються відносяться до, або є похідними сполук, в яких існує значний науковий інтерес і комерційна необхідність, і відповідно багато з таких сполук є комерційно досяжними або є описаними в літературі або досить легко одержуються з інших загальнодоступних субстанцій за методами, які описані в літературі.

Деякі з сполук Формули I цього винаходу або проміжні сполуки, що використовуються при їх синтезі мають асиметричний атом вуглецю і відповідно є енантіомерами або діастереомерами. Діастереомерні суміші можуть бути розділені на їх індивідуальні діастереомери виходячи з їх фізико-хімічної відмінностей за методами відомими *per se*, наприклад, хроматографією і/або фракційною кристалізацією. Енантіомери можуть розділені, наприклад, методом хіральної РХВТ або шляхом перетворення енантіомерної суміші у діастереомерну суміш внаслідок реакції з прийнятною оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), розділення діастереомерів і перетворення (наприклад, гідролізом) індивідуальних діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Також, енантіомерна суміш сполук Формули I або проміжних сполук, що використовуються при їх синтезі, які містять кислотні або основні замісники можуть бути розділені на їх чисті енантіомери шляхом утворення діастереомерної солі з оптично чистою хіральною основою або кислотою (наприклад, 1-фенілетиламін або винна кислота) і розділення діастереомерів фрак-

ційною кристалізацією з наступною нейтралізацією солі, що утворилася, таким чином забезпечуючи одержання відповідних чистих енантіомерів. Всі такі ізомери, включаючи діастереомери, енантіомери і їх суміші є невід'ємною частиною цього винаходу. Також, деякі сполуки цього винаходу є атропізомерами (наприклад, заміщені біарилами) і також є невід'ємною частиною цього винаходу.

Більш специфічно, сполуки Формули I цього винаходу можуть бути одержані в енантіомерно збагаченій формі з розчиненого реактанту кінцевої сполуки або проміжної сполуки її синтезу (переважно, кінцевої сполуки) використовуючи хроматографію (переважно, рідкісну хроматографію високого тиску [PXBT]) на асиметричній смолі (переважно, Chiralcel™ AD або OD (одержаних від Chiral Technologies, Exton, Pennsylvania)) з рухливою фазою, що складається з вуглеводню (переважно, гептан або гексан), що містить 0-50% ізопропанолу (переважно, 2-20%) і 0-5% алкіламіну (переважно, 0,1% діетиламіну). Концентрація продукту вміщуючих фракцій дозволяється бажаним матеріалом.

Деякі сполуки Формули I цього винаходу є кислотами і вони утворюють солі з фармацевтично прийнятними катіонами. Деякі сполуки Формули I цього винаходу є основами і вони утворюють солі з фармацевтично прийнятними аніонами. Всі такі солі є невід'ємною частиною цього винаходу і вони можуть бути одержані використовуючи загальновідомі методи, такі як об'єднання кислоти і основи, зазвичай в стехіометричному співвідношенні, в водному, неводному або частково водному середовищі, в залежності від обставин. Солі відокремлюють або фільтруванням, або висадженням з нерозчинника з наступним відфільтровуванням, або випарюванням розчинника, або у випадку водного розчину шляхом ліофілізації, в залежності від обставин. Сполуки можуть бути одержані в вигляді кристалів після розчинення в прийнятному розчиннику(ах), такому як етанол, гексан або суміші вода/етанол.

На додаток, коли сполуки Формули I цього винаходу представляють собою гідрати або сольвати вони також є об'єктом цього винаходу.

Сполуки Формули I цього винаходу, їх проліки і солі таких сполук і проліків є адаптованими до терапевтичного використання в якості агентів, що інгібують активність протеїну, що переносить холестероловий етер у ссавців, зокрема людей. Таким чином, сполуки цього винаходу підвищують рівень ЛВЩ холестеролу в плазмі, його зв'язаних компонентів і функції, що виконуються ними в організмі ссавців, зокрема людей. Перевага цієї активності, також полягає в тому, що ці агенти також зменшують рівень тригліцеридів в плазмі крові, ЛДНЩ холестеролу, ЛНЩ холестеролу і їх зв'язаних компонентів у ссавців, зокрема людей. Цьому, ці сполуки використовуються для лікування і коректування різноманітних спостережених дісліпідемій, що пов'язують з розвитком і схильністю до атеросклерозу і кардіоваскулярних захворювань, включаючи гіпоальбеліпопротеїнемію, гіпербеліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію і спадкову гіперхолестеролемію.

В подальшому, введення функціонального

ППХЕ гену в тварини у яких відсутній ППХЕ (миші) приводить до підвищення рівнів ЛВЩ (Agellon L.B., et al: J. Biol. Chem. (1991) 266: 10796-10801.) і зменшення чутливості до атеросклерозу (Marotti K.R., et al: Nature (1993) 364: 73-75.). Також, інгібування активності ППХЕ інгібуючим антитілом підвищує ЛВЩ-холестеролу у хом'яків (Evans G.F., et al: J. Of Lipid Research (1994) 35: 1634-1645) і кроликів (Whitlock M.E., et al: J. Clin. Invest. (1989) 84: 129-137). Пригнічення підвищеного рівня ППХЕ в плазмі шляхом внутрішньовенної ін'єкції антисмислового олігодеоксинуклеотиду разом з мРНК ППХЕ зменшує імовірність виникнення атеросклерозу у кроликів, яким призначали холестеролвмісну їжу (Sugano M., et al: J. of Biol. Chem. (1998) 273: 5033-5036.) Важливо, що люди, які мають дефіцит в плазмі ППХЕ, що обумовлений генетичною мутацією мають значно вищі рівні ЛВЩ-холестеролу і аполіпопротеїну А-I в плазмі, основний аполіпопротеїновий компонент ЛВЩ. На додаток, більш всього проявляється значне зменшення ЛНЩ холестеролу і аполіпопротеїну В в плазмі (основного аполіпопротеїнового компоненту ЛНЩ). (Inazu A., Brown M.L., Hester C.B., et al.: N. Engl. J. Med. (1990) 323: 1234-1238.)

Враховуючи від'ємну кореляцію між рівнями ЛВЩ холестеролу і ЛВЩ зв'язаних ліпопротеїнів, і позитивну кореляцію між тригліцеридами, ЛНЩ холестеролом і їх зв'язаними аполіполіпопротеїнами в крові з розвитком кардіоваскулярних, церебрально васкулярних і периферійно васкулярних захворювань, сполуки Формули I цього винаходу, їх пролік і солі такі сполук і пролік, і ґрунтуючись на їх фармакологічній активності корисні для попередження, зупинення і/або регресії атеросклерозу і пов'язаних з ним хворобливих станів. Ці включають кардіоваскулярні захворювання (наприклад, ангіну, ішемію серця і інфаркт міокарда), ускладнення викликані лікуванням кардіоваскулярних захворювань (наприклад, реперфузивні ушкодження і ангіопластичний рестеноз), гіпертензія, удар і атеросклероз викликаний пересадкою органу.

Внаслідок задовільних результатів пов'язаних з підвищенням рівнів ЛВЩ, агенти, що інгібують активність ППХЕ у людей, завдяки їх здатності підвищувати ЛВЩ, також забезпечують можливість використання їх для успішного лікуванні ряду інших захворювань.

Таким чином, враховуючи здатність сполук Формули I цього винаходу, їх пролік і солей таких сполук і пролік змінювати ліпопротеїновий склад шляхом інгібування переносу холестеролового естеру, вони використовуються для лікування васкулярних ускладнень викликаних діабетом. Гіперліпідемія наявна у багатьох хворих на діабет (Howard B.V. 1987. J. Lipid Res. 28, 613). Навіть при наявності нормальних рівнів ліпідів, суб'єкт хворий на діабет має великий ризик виникнення кардіоваскулярних захворювань (Kannel W.B. і McGee D.L. 1979. Diabetes Care 2, 120). Відоме ненормальне підвищення переносу ППХЕ-протіном холестерилового естеру при інсулінозалежному (Bagdade J.D., Subbaiah P.V. і Ritter M.C. 1991. Eur. J. Clin. Invest. 21, 161) і неінсулінозалежному діабеті (Bagdade J.D., Ritter M.C., Lane. J. і

Subbaiah. 1993. Atherosclerosis 104, 69). Було запропоновано, що ненормальне підвищення переносу холестеролу приводить до зміни ліпопротеїнового складу, зокрема ЛДНЩ і ЛНЩ, що є більш атерогенними (Bagdade J.D., Wagner J.D., Rudel L.L. і Clarkson T.B. 1995. J. Lipid Res. 36, 759). Ці зміни не обов'язково спостерігаються при звичайному визначенні вмісту ліпідів. Таким чином, представлений винахід буде корисним для зменшення ризику васкулярних ускладнень, що є результатом діабету.

Описані агенти корисні при лікуванні ожиріння і у людей (Radeau T., Lau P., Robb M., McDonnell M., Ailhaud G., McPherson R., 1995. Journal of Lipid Research. 36 (12):2552-61) і у нелюдиноподібних приматів (Quinet E., Tall A., Ramakrishnan R. і Rudel L., 1991. Journal of Clinical Investigation. 87 (5): 1559-66) мРНК ППХЕ експресує високі рівні в жирових тканинах. Жирові відкладення збільшуються при харчуванні жирною їжею (Martin L. J., Connelly P.W., Nancoo D., Wood N., Zhang Z.J., Maguire G., Quinet E., Tall A.R., Marcel Y.L., McPherson R., 1993. Journal of Lipid Research. 34 (3):437-46), і що здійснюється функціональним переміщуючим протеїном і через секрецію обумовлену значними рівнями ППХЕ в плазмі. У людських адипоцитах величина холестеролу забезпечується ЛНЩ і ЛВЩ плазми (Fong B.S., і Angel, A., 1989. Biochimica et Biophysica Acta. 1004 (1):53-60). Поглинання ЛВЩ холестерилового естеру залежить в більшому ступені від ППХЕ (Benoist F., Lau P., McDonnell M., Doelle H., Milne R., McPherson R., 1997. Journal of Biological Chemistry. 272 (38):23572-7). Ця здатність ППХЕ стимулювати поглинання холестерилу ЛВЩ пов'язана з розширенням зв'язуванням ЛВЩ з адипоцитами у людей з ожирінням (Jimenez J.G., Fong B., Julien P., Despres J. P., Rotstein L., і Angel A., 1989. International Journal of Obesity. 13 (5):699-709), пропонуючи роль ППХЕ, не тільки в генерації низького ЛВЩ фенотипу для цих суб'єктів, але і в розвитку ожиріння безпосередньо стимулюючи накопичення холестеролу. Інгібітори ППХЕ проявляють свою активність тим, що блокують ці процеси і тому корисні в якості додатків до дієти спричиняючи зменшення ваги.

ППХЕ інгібітори корисні при лікуванні запалення викликаного грам-негативним сепсисом і септичним шоком. Наприклад, систематичний токсикоз грам-негативним сепсисом більшою частиною викликаний ендотоксинами, з зовнішньої поверхні бактерії вивільнюється ліпополісахарид (ЛПС), який приводить до екстенсивної запальної відповіді. Ліпополісахарид може утворювати комплекси з ліпопротеїнами (Ulevitch R.J., Johnston A.R., Weinstein D.B., 1981. J. Clin. Invest. 67, 827-37). Дослідження in vitro продемонстрували, що зв'язування ЛПС з ЛВЩ по суті приводить до продукування і вивільнення медіаторів запалення (Ulevitch R.J., Johnston A.R., 1978. J. Clin. invest. 62, 1313-24). Дослідження in vivo показали, що трансгенні миші з експресованим людським apo-AI і підвищеними рівнями ЛВЩ захищені від септичного шоку (Levine D.M., Parker T.S., Donnelly T.M., Walsh A.M., Rubin A.L. 1993. Proc. Nati. Acad. Sci. 90, 12040-44). Важливо відмітити,

що призначення людям відновленого ЛВЩ викликаного ендотоксином привело до зменшення запальної відповіді (Pajkrt D., Doran J.E., Koster F., Lerch P.O., Amet, B., van der Poll, T., ten Gate, J.W., and van Deventer, S.J.H. 1996. *J. Exp. Med.* 184, 1601-08). Спираючись на це, можна встановити, що інгібітори ППХЕ приводять до підвищення рівнів ЛВЩ, зменшують розвиток запалення і септичного шоку.

Здатність використання сполук Формули I винаходу, їх проліків і солей таких сполук і проліків, в якості медичних агентів при лікуванні вищеписаних захворювань/станів у ссавців (наприклад, людей, чоловіків і жінок) демонструється загальновідомими дослідженнями, що проводили з використанням сполук цього винаходу і в дослідженнях *in vivo* описаних нижче. Дослідження *in vivo* (з прийнятними модифікаціями в рамках знань спеціалісту в цій галузі) можуть бути використані для визначення активності інших контролюючих вміст ліпідів або тригліцеридів агентів, також як і сполук цього винаходу.

Об'єднаний протокол описаний нижче є корисним для демонстрації здатності комбінацій ліпідних і тригліцеридних агентів (наприклад, сполук цього винаходу) описаних тут. Такі дослідження також забезпечують значення активності сполук Формули I цього винаходу, їх проліків і солей таких сполук і проліків (або інших агентів описаних тут) і можуть бути порівняні один з одним і з активністю інших відомих сполук. Результати цих порівнянь є корисними для визначення рівня доз для ссавців, включаючи людей, для лікування таких захворювань.

Наступні методики можуть звичайно бути змінені кваліфікованими спеціалістами в цій галузі.

Гіперальфахолестеролемічна активність сполук Формули I може бути визначена, оцінюючи дію цих сполук на активність білку, який переносить холестерини етер, вимірюючи відносне відношення переносу радіомічених ліпідів між ліпопротеїновими фракціями, власне кажучи як раніше описано Morton in *J. Biol. Chem.* 256. 11992, 1981 і Dias in *Clin. Chem.* 34, 2322, 1988.

Дослідження ППХЕ *in vitro*

Далі слідує короткий опис дослідження переміщення холестеринного етеру у людській плазмі (*in vitro*) і плазмі тварини (*ex vivo*): досліджували активність ППХЕ або в присутності, або у відсутності лікарського препарату, шляхом визначення переміщення ^3H -міченого холестеринолеату (ХО) від екзогенного міченого ЛВЩ до нелВЩ ліпопротеїнової фракції людської плазми, або від ^3H -міченого ЛНЩ до ЛВЩ фракції у плазмі трансгенної миші. Мічені людські ліпопротеїнові субстрати одержували подібно до методу, описаного Мортон, у якому активність ендogenous ППХЕ у плазмі використовувалася для переміщення ^3H -ХО з фосфоліпідних ліпосом до всіх ліпопротеїнових фракцій плазми. ^3H -мічені ЛНЩ і ЛВЩ потім ізолювали послідовним ультрацентрифугованням відокремлюючи фракції з щільністю 1,019-1,063 і 1,10-1,21 г/мл, відповідно. Для дослідження активності, ^3H -мічений ліпопротеїн додавали до плазми одержуючи концентрацію 10-25 нмоль ХО/мл і зразки інкубували при 37°C протягом 2,5-3 годин. НелВЩ

ліпопротеїни висаджували додаючи еквівалентні об'єми 20% (ваг/об) поліетиленгліколю 8000 (Dias). Зразки центрифугували при 750g протягом 20 хвилин і за допомогою рідкісної сцинтиляції визначали радіоактивність надосадкової рідини, що містить ЛВЩ. Визначали активність інгібітору вводячи перед додаванням радіоміченого холестеринолеату різні кількості сполук цього винаходу в людську плазму, у вигляді розчинів в диметилсульфоксиді і порівнювали відносні кількості переміщеного радіоміченого холестеринного естеру.

Дослідження ППХЕ *in vivo*

Активність цих сполук *in vivo* може бути визначена за кількістю необхідного призначуваного агента, порівняно з контрольним, для 50% інгібування переносу холестеринного естеру у різний момент часу *ex vivo* або по підвищенню ЛВЩ холестерину шляхом визначення відсотку в ППХЕ-вмісних видах тварин. Трансгенні миші, з експресованим людським ППХЕ і людським аполіпротеїном AI (Charles River, Boston, MA) можуть бути використані для оцінки досліджуваних сполук *in vivo*. Досліджувані сполуки призначали орально у вигляді емульсії, що містить в якості розріджувача оливкове масло і тоурошолокат натрію. Кров брали у мишей ретроочно перед введенням. Через різні проміжки часу після введення, в межах від 4 до 24 годин, тварин умертвляли, у крові одержаної пункцією з серця вимірювали параметри ліпідів, включаючи загальну кількість холестерину, ЛВЩ і ЛНЩ холестерину і тригліцеридів. Активність ППХЕ визначали за методом, подібним описаному вище, за винятком того, що ^3H -холестеринолеат, що містить ЛНЩ використовували, як джерело донора на противагу ЛВЩ. Значення отримані для ліпідів і активності переміщення порівнювали з значеннями одержаними для мишей, що одержували тільки розчинник.

Дослідження ліпідів плазми

Активність цих сполук може також бути продемонстрована, шляхом визначення кількості агента, що необхідна для зміни рівнів ліпідів плазми, наприклад рівнів ЛВЩ холестерину, рівнів ЛНЩ холестерину. Рівні ЛДНЩ холестерину або тригліцеридів у плазмі деяких ссавців, наприклад мавп, мають активний ППХЕ і ліпопротеїновий профіль плазми, подібний до людського (Crook et al. *Arteriosclerosis* 10, 625, 1990). Дорослих мавп розбивали на групи для лікування так, щоб кожна група мала подібні середні загальні значення концентрацій холестерину \pm SD, ЛВЩ і/або ЛНЩ в плазмі. Після розподілення на групи, мавпам щоденно вводили сполуку протягом від одного до восьми днів разом з їжею або шляхом внутрішньожелудкової інтубації. Контрольним мавпам призначали тільки розчинник. Загальна кількість холестерину ЛНЩ, ЛДНЩ і ЛВЩ в плазмі може бути визначена в будь-який момент протягом дослідження відбираючи кров з літкової вени і розділяти ліпопротеїни плазми центрифугуванням на їхні індивідуальні підкласи за градієнтом щільності і вимірюючи концентрацію холестерину, як раніше описано (Crook et al. *Arteriosclerosis* 10, 625, 1990).

Дослідження атеросклерозу *in vivo*

Антиатеросклеротична активність сполук може бути визначена шляхом визначення кількості спо-

луки, що необхідна для зменшення відкладень ліпідів в аорті кролика. Білим ново-зеландських кроликам самцям призначали дієту, що містила 0,2% холестеролу і 10% кокосового масла протягом 4 днів (годували один раз на день). Зразки крові відбирали з маргінальної вушної вени і визначали загальну кількість холестеролу в плазмі в цих зразках. Кроликів розбивали на групи для лікування так, щоб кожна група мала подібні середні загальні значення концентрацій холестеролу \pm SD, ЛВЩ, тригліцериду або активності протеїну, що переносить холестерилловий етер в плазмі. Після розподілення на групи, кроликам щоденно вводили сполуку разом з їжею або у вигляді маленьких желатинових капсул. Контрольним кроликам вводили тільки розчинник в їжу або желатин. Ведення суміші холестерол/кокосова олію продовжували під час призначення сполук протягом дослідження. Вміст холестеролу і значення активності протеїну, що переносить холестерилловий етер можуть бути визначені в будь-який момент протягом дослідження, відбираючи кров з маргінальної вушної вени. Через 3-5 місяців, кроликів умертвляли і вилучали аорту з грудної дуги до відділення підвздошної артерії. Аорту очищали адвентациєю, розкривали по довжині і потім помічали суданом IV, як описано Holman et al. (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47). Підраховували відсоток міченої поверхневої області шляхом денситометрії використовуючи Optimas Image Analyzing System (Image Processing Systems). Зменшений відкладень ліпідів показувало зменшення відсотка міченої поверхневої області в групі, що одержує сполуки, порівняно з контрольними кроликами.

Протокол антиожиріння

Здатність ППХЕ інгібіторів викликати втрату ваги може бути оцінена на гладких людях з індексом маси тіла ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Призначали такі дози інгібітору, що достатні для підвищення на 25% рівнів ЛВЩ холестеролу. Визначали IMT і розподіл жиру в тілі, як (BTC) відношення об'єму талії (T) до об'єму стегна (C), що перевіряли протягом досліджень, що тривали від 3 до 6 місяців, і результати для лікуємих груп порівнювали з тими що одержували з плацебо.

Дослідження сепсису in vivo

Дослідження in vivo показують, що трансгенні миші з експресованим людським Аро-А1 і підвищеними рівнями ЛВЩ захищені від септичного удару. Таким чином може бути продемонстрована здатність ППХЕ інгібіторів захищати від септичного удару трансгенних мишей з експресованим людським Аро-А1 і трансгенним людським ППХЕ (Levine D.M., Parker T.S., Donnelly T.M., Walsh A.M. і Rubin A.L., 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44). LPS отриманий з E. coli призначали 30мг/кг шляхом інтраперитонеальної ін'єкції тваринам, яким призначали ППХЕ інгібітор у відповідній дозі, щоб одержати підвищення рівню ЛВЩ. Визначали кількість мишей, що вижили під час дослідження, що продовжувалося від години до 48 годин після введення LPS і порівнювали з мишами яким призначали тільки один розчинник (мінус ППХЕ інгібітор).

Призначення сполук цього винаходу може здійснюватись будь-яким способом, який передба-

чає системну або локальну доставку сполуки цього винаходу. Такі способи включають оральний, парентеральний, інтрадуоденальний шляхи та інші. В основному, сполуки цього винаходу призначаються орально, але може застосовуватись і парентеральне вживання (наприклад, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, трансдермальне, підшкірне, ректальне або інтрамедулярне), наприклад тоді, коли оральний прийом не відповідає цілям або коли пацієнт не може проковтнути лікарський засіб.

Взагалі, кількість сполуки цього винаходу, що використовується є достатньою для досягнення бажаного терапевтичного ефекту (наприклад, підвищення рівня ЛВЩ).

Взагалі, ефективні дози сполук Формули I цього винаходу, їх проліків і солей таких сполук і проліків, знаходиться в діапазоні від 0,01 до 100мг/кг/день, переважно від 0,1 до 5мг/кг/день.

Використовують такі дозовані комбінації фармацевтичних агентів, що можуть в поєднанні з інгібіторами ППХЕ є ефективними для лікування вказаних захворювань.

Наприклад, звичайні ефективні дози для інгібіторів HMG-CoA редуктази знаходиться в діапазоні від 0,01 до 100мг/кг/день. Взагалі, ефективна доза для інгібіторів секреції МТП/АроВ знаходиться в діапазоні від 0,01 до 100мг/кг/день.

Сполуки представленого винаходу в основному призначаються у вигляді фармацевтичної композиції, що містить принаймні одну із сполук представленого винаходу та фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій. Таким чином, сполуки представленого винаходу можуть призначатись окремо або разом в будь-якій оральній, парентеральній або трансдермальній дозованій формі.

Для орального призначення фармацевтична композиція може мати форму розчинів суспензій, таблеток, капсул, порошків і т.д. Таблетки, що містять різноманітні наповнювачі, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію та фосфат кальцію застосовуються разом з різними дезінтегруючими агентами, такими як крохмаль і переважно картопляний або тапіоковий крохмаль та деякі комплексні силікати, разом із зв'язуючими реагентами, такими як полівінілпіролідон, сахароза, желатин та гуміарабік (асасія). Крім того, для виготовлення таблеток дуже використовують змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк. Тверді суміші подібного типу застосовуються також для наповнення твердих та м'яких желатинових капсул; перевага надається таким матеріалам як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколям з високою молекулярною масою. Переважними рецептурами є розчини або суспензії в маслі, наприклад, оливковому маслі, Miglyol™ або Sertul™ в м'якій желатиновій капсулі. При необхідності можуть додаватись антиоксиданти для запобігання деградації при тривалому зберіганні. Якщо для орального призначення бажані водні суспензії та/або еліксири, сполуки представленого винаходу можуть комбінуватись з різноманітними підсолоджуючими, смаковими, забарвлюючими, емульсифікуючими і/або суспендуючими агентами, також як і з такими розріджу-

вачами як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та їх різноманітні суміші.

Для цілей парентерального призначення можуть бути використані розчини в сезамовому або арахісовому маслі або у водному пропіленгліколі, а також стерильні водні розчини відповідних розчинних у воді солей. При необхідності, такі водні розчини можуть бути відповідним чином забуферовані і рідкий розчинник переведений в ізотонічний достатньою кількістю солі або глюкози. Такі водні розчини особливо придатні для внутрішньовенних, внутрішньом'язових, підшкірних та інтраперитонеальних ін'єкцій. В цьому контексті, стерильне водне середовище досить легко одержати звичайними, добре відомими спеціалісту в цій галузі способами.

Для цілей трансдермального (наприклад, місцевого) призначення одержуються розбавлені стерильні водні або частково водні розчини (звичайно з концентрацією від 0,1% до 5%) подібні до описаних вище парентеральних розчинів.

Способи одержання різноманітних фармацевтичних композицій з певною кількістю активного інгредієнту відомі або стануть зрозумілими з світлі цього опису спеціалістам в цій галузі. Наприклад, для ознайомлення з способами одержання фармацевтичних композицій дивіться Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть містити 0,1%-95% сполук(и) винаходу, переважно 1%-70%. В будь-якому випадку, композиція або рецептура, що призначається буде містити таку кількість сполук(и) винаходу, що є ефективною для лікування захворювання/стану у пацієнта, що піддається лікуванню, наприклад, атеросклероз.

Оскільки один з аспектів представленого винаходу стосується лікування захворювання/стану описаного тут з використанням комбінації активних інгредієнтів, які можуть призначатись окремо, винахід також стосується комбінованих окремих фармацевтичних композицій у вигляді набору. Набір складається з двох окремих фармацевтичних композицій: сполука Формули I її пролікарська форма або сіль такої сполуки або пролікарської форми і друга сполука, що описана вище. Набір включає емності для розміщення окремих композицій, такі як, наприклад, контейнер, пляшка з перегородкою або пакет з перегородкою. Як правило до комплекту входить інструкція щодо вживання окремих компонентів. Набір особливо зручний в тих випадках, коли окремі компоненти вживаються в різних дозованих формах (наприклад, оральна і парентеральна), через різні відрізки часу, або якщо лікар самостійно визначає індивідуальні компоненти комбінації.

Прикладом подібного набору може бути так званий стріп. Стріп добре відомий в пакувальній промисловості і широко застосовуються для пакування одиничних дозованих форм (таблетки, капсули і т.д.). Стріпи складаються з листа відносно цупкого матеріалу покритого пластиковою, бажано прозорою, плівкою. Під час пакування на пластиковій плівці робляться заглиблення. Заглиблення мають розміри і форму таблеток або капсул. Потім

таблетки або капсули поміщують в заглиблення і запечатуються цупким матеріалом. В результаті, таблетки або капсули опиняються в заглибинах між пластиковою плівкою і листом. Бажано, щоб цупкість листа була такою, щоб таблетки або капсули можна було легко вилучати натисканням на пластикову плівку в місці заглиблення розриваючи лист. Таблетка або капсула може тоді бути видалена через згаданий одержаний отвір.

Може виникнути необхідність додати до набору пам'ятку, наприклад, напроти таблеток або капсул нанести числа, що вказують дату, коли слід приймати таблетки або капсули. Іншим прикладом пам'ятки може бути календар надрукований на картці, наприклад, "Перший тиждень, Понеділок, Вівторок...і т.д. Другий тиждень, Понеділок, Вівторок,...". Можуть бути застосовані інші очевидні варіанти таких пам'яток. "Щоденною дозою" може бути одна таблетка або капсула або декілька таблеток або капсул, що приймаються в певний день. Також, добова доза сполуки Формули I може складатись з однієї таблетки або капсули, в той час як щоденна доза другої сполуки може складатись з декількох таблеток або капсул і навпаки. Про це слід нагадувати в пам'ятці.

В іншому специфічному втіленні винаходу забезпечується роздатчик призначений для розподілення щоденних доз у відповідності з графіком їх вживання. Переважно, роздатчик має пам'ятку для ще більш ретельного дотримання режиму. Прикладом такої пам'ятки може бути механічний лічильник, що відмічає кількість виданих доз. Іншим прикладом такої пам'ятки може бути мікрочип, що працює від батарейки і з'єднаний з монітором на рідких кристалах або пристроєм голосового нагадування, який, наприклад, зчитує дату, коли була прийнята остання щоденна доза та/або нагадує коли слід приймати наступну.

Сполуки цього винаходу або окремо, або в комбінації з кожною іншою один або іншими сполуками буде призначатись вживаються в зручних придатних рецептурах. Наступні приклади рецептур є тільки ілюстративними і не призначені для обмеження рамок представленого винаходу.

В наступних рецептурах "активний інгредієнт" означає сполуку цього винаходу.

Рецептура 1: Желатинові капсули

Великі желатинові капсули одержують використовуючи наступні компоненти:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт	0,25-100
Крохмаль, HF	0-650
Крохмаль у вигляді порошку	0-50
Рідкий силікон 350	0-15

Рецептури таблеток одержують використовуючи наступні компоненти:

Рецептура 2: Таблетки

Інгредієнт	Кількість (мг/пігулці)
Активний інгредієнт	0,25-100
Целюлоза, мікрокристалічна	200-650
Діоксид кремнію	10-650
Стеаринова кислота	5-15

Компоненти змішують і формують в таблетки.

Альтернативно, таблетки з вмістом 0,25-100мг

активного інгредієнту одержують наступним чином:

Рецептура 3: Таблетки

Інгредієнт	Кількість (мг/пігулці)
Активний інгредієнт	0,25-100
Крохмаль	45
Целюлоза, мікрокристалічна	35
Полівінілпіролідон (у вигляді 10% водного розчину)	4
Целюлози карбоксиметил натрію	4,5
Стеарат магнію	0,5
Тальк	1

Активний інгредієнт, крохмаль і целюлозу пропускають крізь сито №45 меш і змішують. Розчин полівінілпіролідону змішують з одержаним порошком і одержану суміш пропускають крізь сито №14 меш. Одержані таким чином гранули сушать при 50-60°C і пропускають крізь сито №18 меш. Крохмаль карбоксиметил натрію, стеарат магнію і тальк пропускають крізь сито №60 меш і додають до гранул, після чого, все змішують і одержану суміш завантажують в таблетуючу машину для одержання таблеток.

Суспензії, що містять 0,25-100мг активного інгредієнту на кожен 5мл дозу одержують наступним шляхом:

Рецептура 4: Суспензії

Інгредієнт	Кількість (мг/5мл)
Активний інгредієнт	0,25-100мг
Целюлози карбоксиметилнатрію	50мг
Сироп	1,25мг
Розчин бензойної кислоти	0,10мл
Органолептичний коригент	q.v.
Барвник	q.v.
Очищена вода до	5мл

Активний інгредієнт пропускають крізь сито №45 меш і змішують з карбоксиметилнатрієм целюлози і сиропом до одержання рівномірної пасти. Розчин бензойної кислоти, органолептичний коригент і барвник розводять деякою кількістю води і додають при перемішуванні. Потім додають достатню кількість води до одержання потрібного об'єму.

Одержані аерозольні розчини вміщують слідує інгредієнти:

Рецептура 5: Аерозоль

Інгредієнт	Кількість (вагових%)
Активний інгредієнт	0,25
Етанол	25,75
Пропелант 22 (Хлордифторметан)	70,00

Активний інгредієнт змішують з етанолом і до суміші додають порцію пропеланту 22, охолодженого до 30°C і поміщають в придатну посудину. Бажану кількість тоді поміщають в стальний контейнер і розводять достатньою кількістю пропеланту. Заряджений контейнер споряджають клапаном.

Супозиторії одержують наступним чином:

Рецептура 6: Супозиторії

Інгредієнт	Кількість (мг/супозиторії)
Активний інгредієнт	250

Гліцериди насичених жирних кислот 2000

Активний інгредієнт пропускають крізь сито №60 меш і суспендують при нагріванні з гліцеридами насичених жирних кислот, використовуючи мінімальну температуру. Суміш виливають в супозиторні формочки вмістом 2г і охолоджують.

Внутрішньовенну рецептуру одержують наступним чином:

Рецептура 7: Внутрішньовенний розчин

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт 1% розчинений в етанолі	20мг
Емульсія Intralipid™	1000мл

Розчин, вище вказаних інгредієнтів, призначають пацієнту внутрішньовенно із швидкістю приблизно 1мл на хвилину.

М'які желатинові капсули одержують наступним чином використовуючи наступні компоненти:

Рецептура 8: М'які желатинові капсули з масляним наповненням

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт	10-500
Оливкове масло абс Miglyol™	500-1000

Вище перерахований активний інгредієнт також може бути комбінованим.

Основні експериментальні методики

ЯМР спектри знімали на спектрометрах Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California), Bruker AM-300 (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) або Varian Unity 300 при температурі 23°C, для протонів при 300МГц і для атомів вуглецю при 75,4МГц. Хімічний зсув визначали в мільйонних частках відносно тетраметилсилану, як внутрішнього стандарту. Вигляд піків позначали наступним чином: с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; м, мультиплет; шс, широкий синглет. Резонанс позначали як спроможність до обміну, що не проявляється в роздільних ЯМР експериментах, при додаванні декількох краплин D₂O. Мас-спектри хімічної іонізації при атмосферному тиску (APCI) одержували на Ficonc Platform II Spectrometer. Мас-спектри хімічної іонізації одержували на приладі Hewlett-Packard 5989 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (іонізація амонієм, PBMS). Хоча спостерігалась інтенсивність хлор- або бромвмісного іону, описувалась інтенсивність співвідношення (приблизно 3:1 для ³⁵Cl/³⁷Cl-вміщуючого іону і 1:1 для ⁷⁵Br/⁸¹Br-вміщуючого іону) і інтенсивність тільки іону з найменшою масою.

Колонкова хроматографія проводилась на Baker Cilia Gel (40μm) (J.T. Baker, Phillipsburg N.J.) або Silica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown N.J.) в скляній колонці під низьким тиском азоту. Радіальну хроматографію проводили використовуючи Chromatotron (Model 7924T, Harrison Research) і його різновиди, реагенти, що використовувались, одержували з комерційних джерел. Диметилформамід, 2-пропанол, тетрагідрофурані дихлорметан, що використовувались в реакціях в якості розчинників, були зневоднені і одержували від Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin). Мікроаналіз здійснювали використовуючи Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY. Під терміном "концентрування" і "упарювання"

слід розуміти видалення розчинника на роторному випаровувачі з водяним насосом при температурі менше ніж 45°C. Під умовами реакції "0-20°C" або "0-25°C" розуміється охолодження колби льодяною банею, яка потім прибирається і колба нагрівається до кімнатної температури протягом декількох годин. Під аббревіатурою "хв" і "г" розуміють "хвилини" і "години", відповідно.

Приклади

Приклад 1А і Приклад 1Б

цис-(2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-1Н-циклопента[г]хінолін-4-іл)карбамінової кислоти бензиловий естер і цис-(2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-1Н-циклопента[ф]хінолін-4-іл)карбамінової кислоти бензиловий естер:

Індан-5-іламін (1,5г, 11,3ммоль) розчиняли в безводному дихлорметані (50мл). Додавали сульфат натрію (1,0г) і суміш охолоджували до -25°C. Додавали ацетальдегід (0,63мл, 11,3ммоль) і реакційну суміш перемішували при -25°C протягом 1г. Твердий сульфат натрію відфільтровували і до фільтрату при -25°C додавали О-бензил-N-вінілкарбамат (2,0г, 11,3ммоль) і потім ефірат трифтористого бору (0,14мл, 1,13ммоль). Реакційну суміш перемішували при -25°C протягом 1г і залишали нагріватися до кімнатної температури на 30 хв. Реакційну суміш концентрували і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту етилацетат/гексан одержуючи 800мг цис-(2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-1Н-циклопента[г]хінолін-4-іл)карбамінової кислоти бензилового естеру, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ1,1(д,3H), 1,5(к,1H), 2,3(м,1H), 3,5(м,1H), 5,1(с,2H), 6,4(с,1H), 7,0(с,1H), 7,4(м,5H); і 260мг цис-(2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-1Н-циклопента[ф]хінолін-4-іл)карбамінової кислоти бензилового естеру, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ1,1(д,3H), 1,5(к,1H), 2,3(м,1H), 3,5(м,1H), 5,1(с,2H), 6,4(с,1H), 7,0(с,1H), 7,4(м,5H).

Приклад 1В

цис-Бензилоксикарбоніламіно-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-циклопента[г]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер:

До розчину цис-(2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-1Н-циклопента[г]хінолін-4-іл)карбамінової кислоти бензилового естеру (Приклад 1А) (2,0г, 4,9ммоль) в безводному дихлорметані (50мл) додавали піридин (1,0мл). Суміш охолоджували до 0°C і повільно додавали етилхлорформіат (1,0мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30хв., потім при кімнатній температурі протягом 4год. Реакційну суміш двічі промивали 25мл 2N HCl. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі. Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 15% етилацетат/гексан одержуючи вказаний в заголовку продукт (500мг). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ1,1(д,3H), 1,2(т,3H), 4,2(м,2H), 5,2(с,2H), 7,0(с,1H), 7,3(с,1H), 7,4(м,5H).

Приклад 1Г

цис-4-Аміно-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-циклопента[г]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер:

цис-Бензилоксикарбоніламіно-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідроциклопента[г]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер (Приклад 1В)

(500мг), 10% паладій на вугіллі (150мг) і суміш етанол-циклогексен (1:1, 50мл) кип'ятили протягом 2год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь Целіт® і концентрували в вакуумі. Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 5% метанол/етилацетат одержуючи вказаний в заголовку продукт (350мг). MS m/z 258(M⁺-16); ¹H ЯМР(CDCl₃) δ1,1(д,3H), 1,3(т,3H), 2,1(м,2H), 2,4(м,1H), 4,2(м,2H), 4,5(м,1H), 3,8(дд,1H), 7,2(с,2H).

Приклад 1Д

цис-4-(3,5-Біс-трифторметилбензиламіно)-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-циклопента[г]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер:

До розчину цис-4-аміно-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідроциклопента[г]хінолін-1-карбонової кислоти етилового естеру (Приклад 1Г) (0,35г, 1,28ммоль) в безводному 1,2-дихлоретані (50мл) додавали оцтову кислоту (0,073мл, 1,28ммоль) і потім 3,5-біс(трифторметил)бензальдегід (0,21мл, 1,28ммоль) і триацетоксиборгідрід натрію (0,406г, 1,92ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18г. Реакційну суміш розводили хлороформом і промивали 1N NaOH. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі. Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 10% етилацетат/гексан одержуючи вказаний в заголовку продукт (приблизно 300мг). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ1,1(д,3H), 1,3 т,3H), 2,6(м,1H), 3,6(дд,1H), 4,5(м,1H), 7,30(с,1H), 7,35(с,1H), 7,8(с,1H), 8,0(с,2H).

Приклад 2

4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-циклопента[г]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

Розчин цис-4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-циклопента[д]хінолін-1-карбонової кислоти етилового естеру (Приклад 1Д) (50мг, 0,1ммоль) і піридину (0,15мл, 1,85ммоль) в дихлорметані (2,5мл) охолоджували на бані льодово-водною сумішшю і через шприц додавали ацетилхлорид (0,2мл, 2,8ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, суміш промивали 2N HCl, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, і концентрували в вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 25% етилацетат/гексан одержуючи 20мг вказаної в заголовку сполуки. MS m/z 542,5(M⁺); ¹H ЯМР(CDCl₃) δ1,1(д,3H), 2,3(с,3H), 6,8(с,1H), 7,3(с,1H).

Приклад 3А

Пропіліден-(4-трифторметилфеніл)амін:

До розчину 4-трифторметиланіліну (3,3г, 20,5ммоль) і триетиламіну (8,3г, 83ммоль) в 100мл дихлорметані, охолодженому на льодово-водній бані, повільно додавали тетрахлорид титану (11,4мл, 1,0М розчин в дихлорметані, 11,4ммоль). Через 25хв., повільно додавали пропіональдегід (1,8г, 25,6ммоль) в дихлорметані. Після перемішування протягом години на бані, що містить лід/воду, додавали водний розчин карбонату калію

(≈100мл, 1М розчин). Органічну фазу відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи неочищений вказаний в заголовку продукт, який використовували без подальшої очистки. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ1,2(т,3Н), 2,5(дк,2Н), 7,05(д,2Н), 7,56(д,2Н), 7,84(т,1Н, J=4,4Гц).

Приклад 3Б

цис-(2-Етил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл)карбаїнової кислоти бензиловий естер:

Неочищений пропіліден-(4-трифторметилфеніл)амін з Прикладу 3А і О-бензил-N-вінілкарбамат (3,1г, 17,4ммоль) об'єднували в 200мл дихлорметану і додавали суміш охолодженого на льодово/водяній бані ефірату трифтористого бору (0,25г, 1,7ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1год., реакційну суміш концентрували до ≈50мл і безпосередньо очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 50% дихлорметан/гексан одержуючи 2,5г вказаного в заголовку продукту. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ0,96(т,3Н), 1,42(к,1Н), 1,53(м,2Н), 2,29(м,1Н), 3,37(м,1Н), 4,05(с,1Н), 4,88(д,1Н), 5,00(м,1Н), 5,16(с,2Н), 6,44(д,1Н), 7,20(дд,1Н), 7,38(м,6Н).

Приклад 3В

цис-4-Бензилоксикарбоніламіно-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер:

До розчину цис-(2-етил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл)карбаїнової кислоти бензилового естеру (Приклад 3Б) (37,0г, 97,9ммоль) і піридину (23,2г, 293,7ммоль) в дихлорметані (1л) охолодженого на льодово/водяній бані повільно додавали етилхлорформіат (37,2г, 342,6ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш охолоджували на льодово/водяній бані і гасили 1М розчином гідроксиду калію. Органічну фазу двічі промивали 2М розчином хлорводневої кислоти, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи неочищений продукт який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 10-15% етилацетат/гексан одержуючи 40г вказаного в заголовку продукту. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ0,83(т,3Н), 1,28(т,3Н), 1,4-1,6(м,3Н), 2,53(м,1Н), 4,23(м,2Н), 4,47(м,1Н), 4,80(м,1Н), 4,94(м,1Н), 5,18(с,2Н), 7,3-7,6(м, 8Н).

Приклад 3Г

Цис-4-Аміно-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер:

Розчин цис-4-бензилоксикарбоніламіно-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етилового естеру (Приклад 3В) (18,0г, 40ммоль) в 150мл циклогексану і 150мл етанолу обробляли 10% паладієм на вугіллі (10,0г, 50% води за вагою). Після кип'ятіння протягом 1г, охолоджену суміш фільтрували крізь Целіт® і концентрували в вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 25-50% етилацетат/гексан одержуючи 8,8г вказаного в заголовку продукту. ¹Н ЯМР (CDCl₃)

δ0,83(т,3Н), 1,25(м,4Н), 1,45(м,1Н), 1,6(м,1Н), 2,49(м,1Н), 3,81(м,1Н), 4,2(м,2Н), 4,4(м,1Н), 7,47(м,2Н), 7,69(с,1Н).

Приклад 3Д

цис-4-(3,5-Біс-трифторметилбензиламіно)-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер:

Розчин цис-4-аміно-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етилового естеру (Приклад 3Г) (8,8г, 27,8ммоль) обробляли послідовно оцтову кислоту (5,0г, 83,5ммоль), 3,5-біс-трифторметилбензальдегідом (6,74г, 27,8ммоль) і потім триацетоксиборгідридом натрію (29,5г, 139,2ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24г, суміш об'єднували з 500мл 1М гідроксиду калію і водний шар екстрагували дихлорметаном (2×200мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 5-10% етилацетат/гексан одержуючи 13,8г вказаного в заголовку продукту. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ0,85(т,3Н), 1,27(м,4Н), 1,45(м,2Н), 1,67(м,1Н), 2,66(м,1Н), 3,56(м,1Н), 4,1-4,3(м,4Н), 4,42(м,1Н), 7,49(д,1Н, J=8,5Гц), 7,52(д,1Н, J=8,5Гц), 7,76(с,1Н), 7,79(с,1Н), 7,91(с,2Н). Приклад 3Е

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер:

Розчин цис-4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етилового естеру (Приклад 3Д) (2,0г, 3,65ммоль) в 20мл мурашиної кислоти обробляли оцтовим ангідридом (11,29г, 111ммоль) і форміатом натрію (1,25г, 18,5ммоль). Після перемішування протягом 24г при кімнатній температурі, реакційну суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 10-15% етилацетат/гексан одержуючи 1,8г вказаного в заголовку продукту. МС m/z571,2(M⁺+1); ¹Н ЯМР(≈5:1 суміш формамідних ротамерів, CDCl₃) δ0,75(т,3Н), 1,28(т,3Н), 1,42(м,1Н), 1,6-1,75(м,2Н), 2,3(шм,1Н), 4,15-4,3(м,2Н), 4,3-4,4(м,1Н), 4,5-4,7(шм,1Н), 4,8-5,8(шм,2Н), 7,14 і 7,08(с,1Н), 7,5-7,6(м,2Н), 7,74(с,2Н), 7,80 і 7,86(с,1Н), 8,47 і 8,62(с,1Н).

Сполуки Прикладів 4-49Г одержували аналогічно способу описаному в послідовності реакцій описаних в Прикладах 1А-2 або 3А-3Е, використовуючи прийнятні вихідні сполуки.

Приклад 4

цис-4-(Бензилформіламіно)-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z413 (M⁺+1), 430(M⁺+18); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ8,40(форміл-Н, с, 1Н), 1,18(C2-Ме,д,3Н,J=6,2Гц).

Приклад 5

цис-4-(Бензилтрифторметансульфоніламіно)-

6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 518 ($M^+ + 2$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,81 (C5, c, 1H), 4,61 (м, 1H).

Приклад 6

цис-4-[(1-Бензил-3-метилтіоуреїдо)-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 458 ($M^+ + 1$), 475 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,08 (C8, c, 1H), 6,3 (C5, c, 1H), 2,43-2,34 (м, 1H).

Приклад 7

цис-4-[Бензил-[(4-хлорфеніл)ацетил]аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 555 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,33 (C5, c, 1H), 5,32 (д, 1H, $J = 15,7$ Гц), 3,42 (с, 2H).

Приклад 8

цис-4-[Бензил-[(3-хлорфеніл)ацетил]аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 555 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,39 (C5, c, 1H), 5,35 (д, 1H, $J = 15,7$ Гц).

Приклад 9

цис-4-[Бензил-[(3-бромфеніл)ацетил]аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 581 ($M^+ + 1$), ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,32 (C5, c, 1H), 5,35 (д, 1H, $J = 15,8$ Гц), 3,43 (с, 2H).

Приклад 10

цис-4-[Бензил-[(3-трифторметилфеніл)ацетил]аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 571 ($M^+ + 1$), 588 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,33 (C5, c, 1H), 5,35 (д, 1H, $J = 15,8$ Гц), 3,42 (с, 2H).

Приклад 11

цис-4-[Бензил-[(3-нітрофеніл)ацетил]аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 548 ($M^+ + 1$), 565 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,35 (C5, c, 1H), 5,32 (д, 1H, $J = 15,7$ Гц).

Приклад 12

цис-4-[Бензил-[(3,5-біс-трифторметилфеніл)ацетил]аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 657 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,35 (C5, c, 1H), 5,35 (д, 1H, $J = 15,7$ Гц), 3,42 (с, 2H).

Приклад 13

цис-4-[Бензил-[(2-трифторметилфеніл)ацетил]аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 571 ($M^+ + 1$), 588 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,48 (C5, c, 1H), 5,35 (д, 1H, $J = 15,7$ Гц).

Приклад 14

цис-4-[Бензил-[(2-хлорфент)ацетил]аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 537 ($M^+ + 1$), 554 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,43 (C5, c, 1H), 3,65 (с, 2H).

Приклад 15

цис-4-[Бензил-[(4-трифторметилфе-

ніл)ацетил]аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 571 ($M^+ + 1$), 588 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,30 (C5, c, 1H), 5,33 (д, 1H, $J = 15,6$ Гц), 3,30 (с, 2H).

Приклад 16

цис-4-[Бензил-[(4-нітрофеніл)ацетил]аміно]-6,7-Диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 548 ($M^+ + 1$), 565 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,34 (C5, c, 1H), 5,34 (д, 1H, $J = 15,5$ Гц).

Приклад 17

цис-4-[[(3,5-Біс-трифторметилфеніл)ацетил]метиламіно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 563 ($M^+ + 1$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,84 (с, 3H), 7,0 (с, 1H).

Приклад 18

цис-4-[Бензил-[(2,3,6-трихлорфеніл)ацетил]аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 605 (M^+), 624 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,46-7,21 (м, 10H), 5,39 (д, 1H, $J = 15,7$ Гц).

Приклад 19

цис-4-[[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метансульфоніламіно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 617 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,07 (C8, c, 1H), 6,61 (C5, c, 1H), 3,02 (с, 3H).

Приклад 20

цис-4-[[(3,5-Біс-трифторметилбензил)-[(3,5-біс-трифторметилфеніл)ацетил]аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 793 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,23 (C5, c, 1H), 2,25-2,18 (м, 1H).

Приклад 21

цис-4-[[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 549 ($M^+ + 1$), 566 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,42 (форміл, c, 1H), 6,38 (C5, c, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).

Приклад 22

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 610 (M^+), 628 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,15 (с, 1H), 5,52 (д, 1H, $J = 16,3$ Гц).

Приклад 23

цис-4-[[(3,5-Біс-трифторметилбензил)трифторацетиламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 666 ($M^+ + 2$), 683 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,13 (с, 1H), 5,36 (д, 1H, $J = 15,9$ Гц).

Приклад 24

цис-4-[[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбонілацетиламіно]-6,7-диметокси-

2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 620 (M^+), 638($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,41(С5,с,1Н), 5,44(д,1Н, J=16,5Гц).

Приклад 25

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)трифторацетиламіно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 617 ($M^+ + 1$), 634($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,13(С8,с,3Н), 6,34(С6,д,1Н).

Приклад 26

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 563 ($M^+ + 1$), 580($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,12(С8,с,1Н), 6,38(С6,с,1Н), 2,30(С4-ацетил,с,3Н).

Приклад 27

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-циклопента[*g*]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 560 ($M^+ + NH_4$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,1(д,3Н), 2,2(с,3Н), 6,8(с,1Н), 7,4(с,1Н), 7,7(с,2Н), 7,8(с,1Н).

Приклад 28

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)цианоаміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 563 ($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,08(С8,с,1Н), 6,78(С5,с,1Н).

Приклад 29

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 597 ($M^+ + 1$), 614($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,51(с,1Н), 2,45-2,39(м,1Н), 1,35-1,30(м,6Н).

Приклад 30

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метансульфоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 648 ($M^+ + 2$), 665($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,01(с,3Н), 4,43(д,1Н, J=16,8Гц).

Приклад 31

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонова кислота ізопропіловий естер.

МС m/z 610,9 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,24-2,32(м,4Н), 3,99(д,1Н, J=16,0Гц), 5,52(д,1Н, J=16,0Гц).

Приклад 32

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метоксиметил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,3(с,3Н), 3,2(с,3Н), 7,7(с,1Н).

Приклад 33

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метоксиметил-6-трифторметил-3,4-

дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,3 (с,3Н), 3,2(с,3Н), 7,7(с,2Н).

Приклад 34

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклобутил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонова кислота пропіловий естер.

МС m/z 624,9 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,9(т,3Н), 2,2(с,3Н), 7,1(с,1Н).

Приклад 35

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклобутил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 624,9 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,2(дд,6Н), 2,2(с,3Н), 4,4(к,1Н), 7,1(с,1Н).

Приклад 36

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метоксиметил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,9(т,3Н), 2,2(с,3Н), 3,2(с,3Н), 7,1(с,1Н), 7,7(с,2Н).

Приклад 37

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклобутил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 611,2 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,2(с,3Н), 4,2(м,2Н), 7,1(с,1Н).

Приклад 38

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 585,3($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,6(м,3Н), 2,2(с,3Н), 7,1(с,1Н), 7,7(с,2Н).

Приклад 39

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 558 ($M^+ + 2$), 575($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) 4:1 суміш амідних ротамерів А і Б. Ротамер А δ 7,14(с,1Н), 8,46(с,1Н). Ротамер Б δ 7,08(с,1Н), 8,60(с,1Н).

Приклад 40

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер.

МС m/z 598 ($M^+ + 2$), 615($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) 5:1 суміш амідних ротамерів А і Б. Ротамер А δ 8,46(с,1Н). Ротамер Б δ 8,61(с,1Н).

Приклад 41

Цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер.

МС m/z 612 ($M^+ + 2$), 629($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,98 (д,1Н, J=16,1Гц), 5,51(д,1Н, J=16,1Гц), 7,14(с,1Н).

Приклад 42

цис-4-(Бензилметансульфоніламіно)-6,7-диме-

токси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 462 (M^+), 480($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,70(C5,c,1H), 2,87(сульфоніл-Me,c,3H).

Приклад 43

Цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

МС m/z 569,1 ($M^+ - t-Bu$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,3(c,9H), 2,3(c,3H), 7,1(c,1H).

Приклад 44

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 598 ($M^+ + 2$), 614($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,00(д,1H, $J=16,0$ Гц), 5,52(д,1H $J=16,0$ Гц), 7,14(c,1H). Приклад 45

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)-форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 583($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 5,5:1 суміш амідних ротамерів А і Б. Ротамер А δ 8,47(c,1H). Ротамер Б δ 8,61(c,1H).

Приклад 46

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер,

МС m/z 599,1 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,7(т,3H), 1,3(дд,6H), 2,3(c,3H), 7,1(c,1H), 7,7(c,2H).

Приклад 47

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 585,1 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,7(т,3H), 1,3(дд,6H), 7,1(c,1H), 8,5(c,1H).

Приклад 48

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 571,1 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,3(м,9H), 5,0(м,2H), 7,1(c,1H), 8,5(c,1H).

Приклад 49А

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

МС m/z 511($M^+ - CO_2t-Bu$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,5(м,9H), 1,8(м,1H), 2,4(м,1H), 8,5(c,1H).

Приклад 49Б

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 571 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ приблизно 1:3 суміш ротамерів 2,22 і 2,26(c,3H), 6,99 і 7,10(c,1H).

Приклад 49В

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-

дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 557 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ приблизно 1:6 суміш ротамерів 1,17 і 1,22 (д,3H), 7,05 і 7,14 (с,1H), 8,61 і 8,47 (с,1H).

Приклад 49Г

цис-4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 585 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ приблизно 1:4 суміш ротамерів 1,16 і 1,20 (д,3H), 2,24 і 2,30 (с,3H), 7,05 і 7,12 (с,1H).

Приклад 50А

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)хлоркарбоніламіно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер (одержали за способом подібним описаному в Прикладах 3А-3Д) (146мг, 0,28ммоль) розчиняли в 2мл 1,93М фосгену розчиненого в толуолі (3,9ммоль). Після кип'ятіння протягом 1,5г, зразок концентрували в вакуумі одержуючи вказаний в заголовку продукт (125мг, 76%). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,2-1,6(м,7H), 2,2-2,4(м,1H), 4,2-4,6(м,4H), 5,2-5,6(м,2H), 7,1(c,1H), 7,5-7,9(м,5H).

Приклад 50Б

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)хлоркарбоніламіно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер (Приклад 50А) (125мг) розчиняли в дихлорметані (4мл) і охолоджували на льодово/водяній бані і додавали розчин аміаку. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, реакційну суміш гасили 10мл 1N HCl і екстрагували етилацетатом (3×10мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 10мл насиченим розчином бікарбонату натрію, 10мл насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували в вакуумі. Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 0-50% етилацетат/гексан одержуючи вказаний в заголовку продукт (0,091г, 76%). МС m/z 563 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,18(ме,д,3H, $J=5,9$ Гц), 1,2-1,4(м,4H), 2,1-2,2(м,1H), 4,1-4,3(м,3H), 4,3-4,5(м,1H), 4,9(шс,2H), 5,0-5,3(м,3H), 7,20(C5,c,1H), 7,5(д,1H), 7,6(д,1H), 7,75(c,2H), 7,8(c,1H).

Сполуки Прикладів 51-76 одержували з прийнятних вихідних матеріалів аналогічно способу описаному в послідовності реакцій описаних в Прикладах 50А і 50Б.

Приклад 51

цис-4-(1-Бензил-3,3-диметилуреїдо)-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 456 ($M^+ + 1$), 473($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,05(C8,c,1H), 2,81(сечовина-Me,c,6H).

Приклад 52

цис-4-(Бензилметилсульфанілкарбоніламіно)-

6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 459 (M^+), 476(M^+ +18); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,05(с, 1Н), 2,41(Ме-сульфонілкарбоніл, с, 3Н).

Приклад 53

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-6,7-Диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 564(M^+), 581(M^+ +18); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,46(с, 1Н), 5,18(д, 1Н, $J=16,9\text{Гц}$), 3,86(с, 3Н), 3,82(с, 3Н).

Приклад 54

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-2-метил-7-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 572(M^+), 589(M^+ +18); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,75(с, 2Н), 1,31-1,27(м, 3Н).

Приклад 55

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метилсульфанілкарбоніламіно]-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідроциклопента[g]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 574 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,2(д, 3Н), 1,4(т, 3Н), 2,4(с, 3Н), 6,8(ш, 1Н), 7,3(с, 1Н), 7,7(с, 2Н).

Приклад 56

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-циклопента[g]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 543(M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,1(д, 3Н), 1,4(т, 3Н), 6,9(с, 1Н), 7,4(с, 1Н).

Приклад 57

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)-(2-оксопіролідин-1-карбоніл)аміно]-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідроциклопента[g]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 629(M^+ + NH_4); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,3(т, 3Н), 2,1(м, 1Н), 6,9(ш, 1Н), 7,3(с, 1Н), 7,9(ш, 2Н).

Приклад 58

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)-3-метилуреїдо]-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідроциклопента[g]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 557,1(M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,1(д, 3Н), 1,3(т, 3Н), 6,85(с, 1Н), 7,3(с, 1Н), 7,8(с, 3Н).

Приклад 59

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)-3,3-диметилуреїдо]-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідроциклопента[g]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,2(д, 2Н), 1,3(т, 3Н), 2,4(м, 1Н), 7,1(с, 1Н), 7,3(с, 1Н), 7,8(д, 3Н).

Приклад 60

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)-3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)уреїдо]-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідроциклопента[g]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,1(д, 3Н), 1,3(т, 3Н), 2,7(м, 1Н), 7,8(с, 1Н), 8,0(с, 2Н).

Приклад 61

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)-3-тіазол-2-ілуреїдо]-2-метил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-циклопента[g]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,1(д, 3Н), 1,3(т, 3Н), 6,8(с, 1Н), 6,9(д, 1Н), 7,3(с, 1Н).

Приклад 62

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-6-хлор-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 537 (M^+), 554(M^+ +17); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,96(с, 1Н), 1,13(Ме, д, 3Н, $J=6,0\text{Гц}$).

Приклад 63

цис-9-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-7-метил-1,2,3,7,8,9-гексагідро-6-азациклопента[a]нафтален-6-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 543,2 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,1(д, 3Н), 1,3(т, 3Н), 2,2(м, 1Н), 7,15(к, 2Н), 7,7(с, 2Н), 7,8(с, 1Н).

Приклад 64

цис-9-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)-3-метилуреїдо]-7-метил-1,2,3,7,8,9-гексагідро-6-азациклопента[a]нафтален-6-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 557,3 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,1(д, 3Н), 1,3(т, 3Н), 2,0(м, 2Н), 7,2(к, 2Н), 7,7(с, 2Н), 7,8(с, 1Н).

Приклад 65

цис-9-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метилсульфанілкарбоніламіно]-7-метил-1,2,3,7,8,9-гексагідро-6-азациклопента[a]нафтален-6-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 592(M^+ + NH_4); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,2(т, 3Н), 2,4(с, 3Н), 4,2(к, 2Н), 7,1(д, 1Н), 7,2(д, 1Н), 7,5(с, 2Н).

Приклад 66

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-2-циклопропіл-2,3,4,6,7,8-гексагідроциклопента[g]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,4(м, 3Н), 2,1(м, 2Н), 2,9(м, 4Н), 6,9(с, 1Н), 7,35(с, 1Н), 7,8(с, 3Н).

Приклад 67

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)-3-метилуреїдо]-2-циклопропіл-2,3,4,6,7,8-гексагідроциклопента[g]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,4(м, 3Н), 2,8(д, 3Н), 6,9(с, 1Н), 7,4(с, 1Н), 7,8(с, 3Н).

Приклад 68

цис-6-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-8-метил-1,2,3,6,7,8-гексагідро-9-азациклопента[a]нафтален-9-карбонової кислоти етиловий естер.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,1(д, 3Н), 2,2(м, 1Н), 2,9(м, 1Н), 6,8(м, 1Н), 7,1(д, 1Н), 7,75(с, 2Н), 7,8(с, 1Н).

Приклад 69

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-2-циклопропіл-6-трифторметокси-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 614,3(M^+ +1), ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85(с, 1Н).

Приклад 70

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 612(M^+ +1), 629(M^+ +18); ^1H ЯМР (CDCl_3)

δ 1,41-1,33(м,6H), 4,18(д,1H, J=15,0Гц), 4,55-4,65 (шс,2H,-CONH₂), 5,18(д,1H, J=15,0Гц), 7,85(с,3H).

Приклад 71

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метилсульфанілкарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 642(M^+), 659(M^+ +17); 1H ЯМР (CDCl₃) δ 2,43(с,3H), 7,12(с,1H).

Приклад 72

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)-(О-метил)гідроксамілкарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 643(M^+ +2), 660(M^+ +19); 1H ЯМР (CDCl₃) δ 3,68(с,3H), 7,17(с,1H).

Приклад 73

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-2-метоксиметил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

1H ЯМР (CDCl₃) δ 1,1(дц,6H), 3,1(с,3H), 7,1(с,1H).

Приклад 74

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-2-метоксиметил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 602,2(M^+); 1H ЯМР (CDCl₃) δ 3,2(с,3H), 3,4(с,2H), 4,8(с,2H), 7,2(с,1H), 7,8(с,3H).

Приклад 75

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-2-метоксиметил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер.

МС m/z 616,2(M^+ +1); 1H ЯМР (CDCl₃) δ 3,2(с,3H), 3,4(с,2H), 4,8(с,2H), 7,2(с,1H), 7,8(с,3H).

Приклад 76

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-2-циклобутил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер.

МС m/z 626,1(M^+ +1); 1H ЯМР (CDCl₃) δ 0,9(м,3H), 4,1(м,4H), 7,5(с,2H), 7,8(с,3H).

Приклад 77

цис-4-[2-(3,5-Біс-трифторметилфеніл)ацетиламіно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

До розчину цис-4-аміно-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етилового естеру (150мг, 0,50ммоль) і 3,5-біс-трифторметилфенілоцтової кислоти (138мг, 0,51ммоль) в 1,5мл безводного дихлорметану додавали 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (192мг, 0,66ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розводили 50мл етилацетату і промивали 0,1N HCl (2×10мл), 0,1N NaOH (2×10мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (1×10мл). Органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували, і залишок хроматографували використовуючи суміш 20:1 гексан:етилацетат. Вказану в заголовку сполуку виокремлювали з об'єднаних фракцій (129мг, 46%). Тпл. 157-9°C; МС m/z 549(M^+ +1); 1H ЯМР (CDCl₃) δ 1,07(д,3H), 7,70-7,78(м,3H).

Приклад 78 і Приклад 79

цис-4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)-3-(2-хлоретил)уреїдо]-6,7-Диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер і цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)-(4,5-дигідроксазол-2-іл)аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

Розчин цис-4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-6,7-диметокси-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етилового естеру (105мг, 0,20ммоль) в тетрагідрофурані (1мл) охолоджували на льодово/водяній бані і додавали 2-хлоретилізоціанат. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, розчинник видаляли а потоці азоту. Залишок об'єднували з водою (4мл) і кип'ятили їх із зворотнім холодильником. Через 4 години, суміш охолоджували до кімнатної температури, підлюговували концентрованим водним розчином гідроксиду амонію, екстрагували етилацетатом (3×10мл), сушили над сульфат натрію, фільтрували, і концентрували в вакуумі. Одержаний матеріал очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, який елюювали 0-30% етилацетатом в гексан одержуючи 37мг вказаної в заголовку Прикладу 78 сполуки. 1H ЯМР (CDCl₃) δ 1,2(д,3H), 1,3(т,3H), 1,35(м,1H), 2,2(м,1H), 3,5-3,8(м,5H), 3,8(с,3H), 3,9(с,3H), 4,1-4,3(м,2H), 4,4(м,1H), 4,8-5,2(м,3H), 6,45(C5,с,1H), 7,13(C8,с,1H), 7,7-7,8(м,3H). Продовжували елювання 30-70% етилацетатом в гексані одержуючи 7мг вказаного в заголовку Прикладу 79 продукту. МС m/z 591(M^+ +1); 1H ЯМР (CDCl₃) δ 1,2(д,3H), 1,3(т,3H), 1,35(м,1H), 2,2(м,1H), 3,8(с,3H), 3,8-3,9(м,2H), 3,9(с,3H), 4,1-4,5(м, 6H), 4,8-5,3(м,2H), 6,5 (C5,с,1H), 7,1(C8,с,1H), 7,7-7,8(м, 3H).

Сполуки Прикладів 80-95 одержували в оптично збагаченій формі шляхом розділення відповідного рацемату або проміжної сполуки, що використовується при його синтезі, використовуючи методи описані в описі.

Приклад 80

[2S,4S]4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

Приклад 29.

Приклад 81

[2S,4S]4-[1-(3,5-Біс-трифторметилбензил)уреїдо]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

Приклад 70.

Приклад 82

[2S,4S]4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

Приклад 31.

Приклад 83

[2R,4S]4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

Приклад 38.

Приклад 84

[2S,4S]4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-

3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер.

Приклад 40.

Приклад 85

[2S,4S]4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер.

Приклад 41.

Приклад 86

[2R,4S]4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

Приклад 42.

Приклад 87

[2S,4S]4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

Приклад 43.

Приклад 88

[2S,4S]4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

Приклад 44.

Приклад 89

[2S,4S]4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

Приклад 45.

Приклад 90

[2R,4S]4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбен-

зил)аміно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

Приклад 46.

Приклад 91

[2R,4S]4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

Приклад 47.

Приклад 92

[2R,4S]4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

Приклад 48.

Приклад 93

[2R,4S]4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

Приклад 49Б.

Приклад 94

[2R,4S]4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)форміламіно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

Приклад 49В.

Приклад 95

[2R,4S]4-[Ацетил-(3,5-біс-трифторметилбензил)аміно]-2-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

Приклад 49Г.