



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108104** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

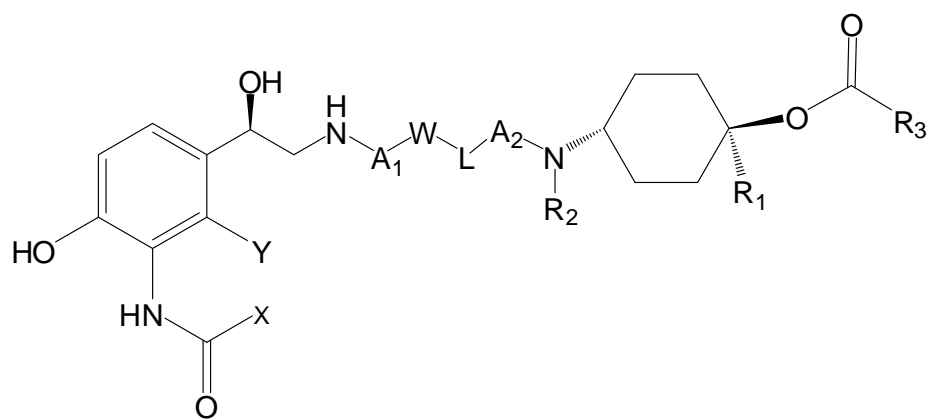
(21) Номер заявки: а 2012 13921	(72) Винахідник(и): Прат Кінонес Марія (ES), Фонкерна Поу Сільвія (ES), Пуїг Дуран Карлос (ES), Лумерас Амадор Венсеслао (ES), Айгуаде Боск Хосе (ES), Катурла Хавалоес Хуан Франсіско (ES)
(22) Дата подання заявки: 13.05.2011	(73) Власник(и): АЛМІРАЛЛ, С.А., Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona, Spain (ES)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.03.2015	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10382118.7, 61/365,045	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/096127 A2 (ARGENTA DISCOVERY LTD [GB]; ASTRAZENECA AB [SE]; ALCARAZ LILIAN [GB]), 14.08.2008 RAY NICHOLAS C ET AL: "Muscarinic antagonist-beta-adrenergic agonist dual pharmacology molecules as bronchodilators: a patent review.", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS JAN 2009 LNKD- PUBMED:19441894, vol. 19, no. 1, January 2009 (2009-01), pages 1-12
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13.05.2010, 16.07.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.03.2013, Бюл.№ 5	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2015, Бюл.№ 6	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2011/002376, 13.05.2011	

(54) ПОХІДНІ ЦИКЛОГЕКСИЛАМІНУ, ЩО МАЮТЬ АГОНІСТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО $\beta 2$ АДРЕНЕРГІЧНОГО РЕЦЕПТОРА І АНТАГОНІСТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО М3 МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА

(57) Реферат:

Даний винахід належить до нових сполук, які мають подвійну активність - агоністичну по відношенню до $\beta 2$ адренергічних рецепторів і антагоністичну по відношенню до М3 мускаринових рецепторів, до фармацевтичних композицій, що містять їх, до способу їх отримання та їх застосування для лікування респіраторних захворювань.

UA 108104 C2



ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Цей винахід належить до нових сполук, які мають подвійну активність - агоністичну по відношенню до $\beta 2$ адренергічних рецепторів і антагоністичну по відношенню до М3 мускаринових рецепторів. Даний винахід також належить до фармацевтичних композицій, що містить їх, до способу їх отримання та їх застосування для лікування респіраторних захворювань.

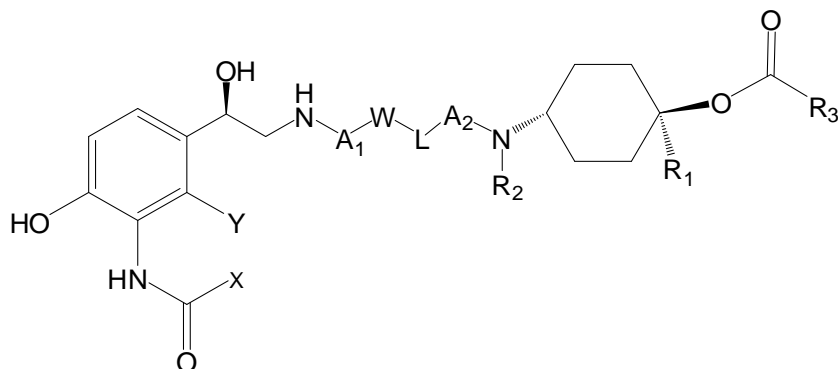
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Бронхорозширюючі засоби відіграють дуже важливу роль в лікуванні респіраторних порушень, таких як ХОЗЛ і астма. Бета-адренергічні агоністи і холінергічні антагоністи є загальноприйнятими бронхорозширювальними засобами і широко використовуються в клінічній практиці. Бета-адренергічні агоністи, що застосовуються в даний час шляхом інгаляції, включають засоби короточасної дії, такі як салбутамол (чотири рази на добу) або тербуталін (три рази на добу) та засоби тривалої дії, такі як салметерол і формотерол (два рази на добу). Ці засоби забезпечують розширення бронхів шляхом стимулювання адренергічних рецепторів, що знаходяться в гладких м'язах дихальних шляхів, звертаючи бронхоспастичну дію різних медіаторів, таких як ацетилхолін. Застосовувані в даний час вдихувані мускаринові антагоністи включають такі, що мають короткотривалу дію іпратропійбромід або оксітропійбромід (чотири рази на добу) і мають тривалу дію тіотропій (один раз на добу). Ці засоби забезпечують розширення бронхів шляхом зменшення вагусного холінергічного тону гладких м'язів дихальних шляхів. На додаток до поліпшення функції легень ці засоби також покращують якість життя і послаблюють загострення. У клінічній літературі є цілий ряд досліджень, переконливо показують, що введення комбінації бета-2 агоністу і М3 антагоністу ефективніше для лікування ХОЗЛ, ніж використання компонентів окремо (наприклад, van Noord, JA, et al., Eur.Respir.J., 26, 214-222). Фармацевтичні композиції, що містять комбінацію обох типів бронхорозширюючих засобів, також відомі в даній галузі техніки стосовно до лікування респіраторних захворювань. В якості прикладу в WO2009013244 розкрита лікувальна композиція, що містить салметерол в якості бета-адренергічного агоністичного засобу і тіотропій в якості антимукаринового засобу.

Одна молекула, що має подвійну активність по відношенню до мускаринових М3 і адренергічних $\beta 2$ рецепторів (МАВА), бажана з точки зору ефективності та зменшення побічних ефектів при лікуванні ХОЗЛ. Вона також краща з точки зору приготування препарат у порівнянні з двокомпонентною комбінацією. Її також легше готувати разом з іншими терапевтичними засобами, такими як вдихувані протизапальні засоби для проведення потрійної терапії. Таким чином, необхідні нові сполуки, одночасно мають агоністичну активність по відношенню до $\beta 2$ рецептору і антагоністичну по відношенню до мускаринових рецепторів, які застосовні для лікування респіраторних захворювань, таких як астма і ХОЗЛ.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТНОСТІ ВІНАХОДУ

Даний винахід належить до нових сполук, які одночасно мають агоністичну активність по відношенню до $\beta 2$ рецептору і антагоністичну по відношенню до мускаринових рецепторів. У відповідності з цим даний винахід належить до сполуки формули (I) або до його фармацевтично прийнятних солей або N-оксидів, або сольватів, або дейтерованих похідних:



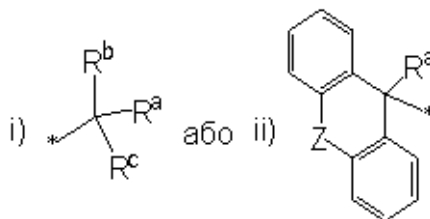
Формула (I)

в якій:

- обидва X і Y означають атом водню або,

- X разом з Y утворюють групу $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$ або $-\text{S}-$, де у випадку $\text{CH}_2-\text{O}-$ метиленова група зв'язана з атомом вуглецю амідного замісника, що містить X, і атомом кисню зв'язаний з атомом вуглецю фенільного кільця, що містить Y,

- R_1 і R_2 незалежно позначають атом водню або C1-C4-алкільну групу,
- R_3 означає групу формули:



5

в якій:

R^a означає атом водню, гідроксигрупу, гідроксиметильну групу або C1-C4-алкільну групу,

R^b і R^c незалежно означають тієньну групу, фенільну групу, бензильну групу або C4-C6-циклоалкільну групу,

10 Z означає безпосередній зв'язок або атом кисню, і

* означає положення приєднання R_3 до решти частини молекули формули (I),

- A_1 і A_2 незалежно означають C1-C6-алкіленову групу, необов'язково заміщену однією або більше C1-C4-алкільних груп,

15 - L означає безпосередній зв'язок, -O-, -NH(CO)-, -(CO)NH- або NH(CO)O-, де у випадку -NH(CO)O- атом азоту зв'язаний з замісником W і атом кисню зв'язаний з замісником A_2 ; та

- W означає безпосередній зв'язок або феніленову групу, яка необов'язково містить один або більше замісників, вибраних з групи, що включає атом галогену, C1-C4-алкільну групу, C1-C4-алкоксигрупу і ціаногрупу.

20 Даний винахід також належить до фармацевтичної композиції, що включає сполуку, запропоновану в цьому винаході, і фармацевтично прийнятний носій. Даний винахід також належить до комбінацій, що включають сполуку, запропоновану в цьому винаході, і один або більше інших терапевтичних засобів, і до фармацевтичних композицій, що включають такі комбінації.

25 Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання чи патологічного стану, пов'язаного з подвійною активністю b2 адренергічного рецептора і мускаринового рецептора (наприклад, захворювання легень, такого як астма або хронічне обструктивне захворювання легень, для затримки передчасних пологів, лікування глаукоми, неврологічного порушення, порушення серцевої діяльності, запалення, урологічних порушень, таких як нетримання сечі, і шлунково-кишкових порушень, таких як синдром подразненої товстої кишки або спастичний коліт) у ссавця, який включає введення ссавцю сполуки, що пропонується в цьому винаході, в терапевтично ефективній кількості. Даний винахід також належить до способу лікування, що включає введення комбінації сполуки, що пропонується в цьому винаході, спільно з одним або більше інших терапевтичних засобів у терапевтично ефективній кількості.

35 В інших і особливих варіантах здійснення даний винахід також відноситься до способів синтезу і проміжних продуктів, описаних в цьому винаході, які застосовні для отримання сполук, пропонує в цьому винаході.

40 Даний винахід також належить до сполуки, запропонованої в цьому винаході, описаному в цьому винаході в якості призначеного для застосування в терапії, а також до застосування сполуки, що пропонується в цьому винаході, для приготування препарату або лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання чи патологічного стану, пов'язаного з подвійною активністю b2 адренергічного рецептора і мускаринового рецептора (наприклад, захворювання легень, такого як астма або хронічне обструктивне захворювання легень, для затримки передчасних пологів, лікування глаукоми, неврологічного порушення, порушення серцевої діяльності, запалення, урологічних порушень, таких як нетримання сечі, і шлунково-кишкових порушень, таких як синдром подразненої товстої кишки або спастичний коліт) у ссавця.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

При описі сполук, композицій і способів, пропонує в цьому винаході, наведені нижче терміни мають зазначені значення, якщо не вказано інше.

50 При використанні в даному винаході термін C1-C4-алкіл включає лінійні або розгалужені радикали, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил або трет-бутил.

При використанні у цьому винаході термін C1-C6-алкілен включає двовалентні алкільні

фрагменти, зазвичай містять від 1 до 6 атомів вуглецю, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади C1-C6-алкіленових радикалів включають метиленовий, етиленовий, пропіленовий, бутиленовий, пентіленовий і гексіленовий радикали. Зазначена необов'язково заміщена алкіленова група зазвичай є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними.

При використанні у цьому винаході термін C₁-C₄-алкоксигрупа (або алкілоксигрупа) включає необов'язково заміщені лінійні або розгалужені що містять оксигрупу радикали, кожен з яких включає алкільні фрагменти, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади C₁-C₄-алкоксильних радикалів включають метоксигрупу, етоксигрупу, н-пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, н-бутоксигрупу, втор-бутоксигрупу і трет-бутоксигрупу. Алкоксигрупа зазвичай є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними.

При використанні у цьому винаході термін C₄-C₆-ціклоалкільна група включає насичені моноциклічні або поліциклічні карбоциклічні радикали, що містять від 4 до 6 атомів вуглецю, переважно від 4 до 5 атомів вуглецю. Приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Переважними є циклопропіл, циклобутил і циклопентил.

При використанні у цьому винаході термін атом галогену включає атоми хлору, фтору, броміду і йоду, зазвичай атом фтору, хлору або броміду. Термін галоген при використанні в якості префікса має такі ж значення.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість, достатню для проведення лікування при введенні пацієнту, потребуючому в лікуванні.

Термін "лікування" при використанні в цьому винаході означає лікування захворювання чи патологічного стану у людини, що включає:

(a) попередження виникнення захворювання чи патологічного стану, тобто профілактичне лікування пацієнта;

(b) полегшення протікання захворювання чи патологічного стану, тобто стимулювання регресії захворювання чи патологічного стану у пацієнта;

(c) придушення захворювання чи патологічного стану, тобто уповільнення розвитку захворювання чи патологічного стану у пацієнта; або

(d) ослаблення симптомів захворювання чи патологічного стану у пацієнта.

Вираз "захворювання або патологічний стан, пов'язаний з активністю b2 адренергічного рецептора і мускаринового рецептора" включає всі захворювання і / або патологічні стани, для яких відомо в даний час або для яких у майбутньому буде встановлено, що вони пов'язані з активністю і b2 адренергічного рецептора, і мускаринового рецептора. Такі патологічні стани включають, але не обмежуються тільки ними, захворювання легенів, такі як астма та хронічне обструктивне захворювання легенів (включаючи хронічний бронхіт та емфізему), а також неврологічні порушення і порушення серцевої діяльності. Також відомо, що активність b2 адренергічного рецептора пов'язана з передчасними пологами (див. патентну заявку WO98/09632), глаукомою і деякими типами запалення (див. патентну заявку WO99/30703 і публікацію заявки на патент EP1078629).

З іншого боку, активність рецептора M3 пов'язана з порушеннями шлунково-кишкового тракту, такими як синдром подразненої товстої кишки (СРК) (див. наприклад, US5397800), виразки шлунково-кишкового тракту, спастичний коліт (див. наприклад, US4556653); із порушеннями сечових шляхів, такими як нетримання сечі (див. наприклад, J.Med.Chem., 2005, 48, 6597-6606), полакіурія; морська хвороба і викликана блукаючим нервом синусова брадикардія.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль, отриману з основи або кислоти, яка застосовна для введення пацієнтові, такому як ссавець. Такі солі можна отримати з фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних основ і з фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислот.

Солі, одержані з фармацевтично прийнятних кислот, включають солі оцтової, бензолсульфонової, бензойної, камфорсульфонової, лимонної, етансульфонової, мурашиної, фумарової, глюконової, глютамінової, бромистоводневої, хлористоводневої, фтористоводневої, молочної, малеїнової, яблучної, мигдальної, метансульфонової, слізової, азотної, пантотенової, фосфорної, бурштинової, сірчаної, винної, п-толуолсульфонової, ксінафоевої (1-гідрокси-2-нафтоїної), нападісилової (1,5-нафталіндісульфонева кислота) тріфенілоцтової кислоти і т.п. Особливо переважними є солі, одержані з мурашиної, фумарової, бромистоводневої, хлористоводневої, фтористоводневої, оцтової, сірчаної, метансульфонової, ксінафоевої, винної, малеїнової, бурштинової, нападісилової кислоти.

Солі, одержані з фармацевтично прийнятних неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза (III), заліза (II), літію, магнію, марганцю (III), марганцю (II), калію,

натрію, цинку і т. п. Особливо переважними є солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію.

Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, включаючи заміщені аміни, циклічні аміни, природні аміни і т.п., такі як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N, N'-дібензілетілендіамін, діетиламін, 2-діетіламіноетанол, 2-діметіламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфоліном, N-етілпіперідін, Глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламінна, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, тріпропіламін, трометамін і т.п.

Термін "сольват" означає комплекс або агрегат, утворений однією або більше молекул розчиненої речовини, тобто сполуки, що пропонується в цьому винаході, або його фармацевтично прийнятної солі та однієї або більше молекул розчинника. Такі сольвати зазвичай є кристалічними твердими речовинами, що мають в основному постійне молярне співвідношення розчиненої речовини і розчинника. Типові розчинники включають, наприклад, воду, метанол, етанол, ізопропанол, оцтову кислоту і т.п. Якщо розчинником є вода, то утворений сольват є гідратом.

При використанні у цьому винаході термін сольват означає сполуку, що додатково включає стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, такого як вода, ацетон, етанол, метанол, дихлорметан, 2-пропанол і т.п., зв'язаного з допомогою нековалентних міжмолекулярних сил. Якщо розчинником є вода, то замість терміну сольват використовують термін гідрат.

При використанні у цьому винаході термін дейтеровані похідні включає сполуки, пропонувані в цьому винаході, в яких в певному положенні щонайменше один атом водню замінений на дейтерій. Дейтерій (D або ^2H) є стабільним ізотопом водню, вміст якого в природі складає 0,015 %.

Реакція обміну водню на дейтерій (введення дейтерію) є хімічною реакцією, при якій зв'язаний ковалентним зв'язком атом водню замінюється на атом дейтерію. Така реакція обміну (введення) може протікати повністю або частково.

Зазвичай дейтероване похідне сполуки, що пропонується в цьому винаході, має коефіцієнт ізотопного збагачення (відношення вмісту ізотопу до змісту цього ізотопу в природі, тобто виражений у відсотках вміст дейтерію, введеного замість водню в певне положення в молекулі) для кожного що міститься атома дейтерію, знаходиться в положенні, позначеному, як можливе положення дейтерування в сполуці, що дорівнює не менше 3500 (вміст дейтерію дорівнює 52,5 %).

У бажаному варіанті здійснення коефіцієнт ізотопного збагачення дорівнює не менше 5000 (вміст дейтерію дорівнює 75 %). У більш бажаному варіанті здійснення коефіцієнт ізотопного збагачення дорівнює не менше 6333,3 (вміст дейтерію дорівнює 95 %). У найбільш бажаному варіанті здійснення коефіцієнт ізотопного збагачення дорівнює не менше 6633,3 (вміст дейтерію дорівнює 99,5 % дейтерію). Слід розуміти, що коефіцієнт ізотопного збагачення для кожного що міститься атома дейтерію, що знаходиться в положенні, позначеному, як положення дейтерування, не залежить від дейтерування в інших положеннях.

Коефіцієнт ізотопного збагачення можна визначити з використанням звичайних аналітичних методик, відомих фахівцям в даній галузі техніки, включаючи мас-спектрометрію (МС) і ядерний магнітний резонанс (ЯМР).

Термін "захисна група аміногрупи" означає захисну групу, придатну для виключення небажаних реакцій по амінному атому азоту. Типові захисні групи аміногрупи включають, але не обмежуються тільки ними, форміл; ацильні групи, наприклад, алканоїльні групи, такі як ацетил; алкоксикарбонільні групи, такі як трет-бутоксикарбоніл (Boc); арилметоксикарбонільні групи, такі як бензілоксикарбоніл (Cbz) і 9 - флуоренілметоксикарбоніл (Fmoc); арилметильні групи, такі як бензил (Bn), тритій (Tr) та 1,1-ди-(4'-метоксифеніл) метил; силільні групи, такі як триметилсиліл (TMS) та трет-бутилдіметилсиліл (TBS), і т.п.

Термін "захисна група гідроксигрупи" означає захисну групу, придатну для виключення небажаних реакцій за гідроксигрупою. Типові захисні групи гідроксигрупи включають, але не обмежуються тільки ними, алкільні групи, такі як метил, етил і трет-бутил; ацильні групи, наприклад, алканоїльні групи, такі як ацетил; арилметильні групи, такі як бензил (Bn), п-метоксibenзіл (ПМБ), 9-флуоренілметіл (Fm), і діфенілметіл (бензгідріл, ДФМ); силільні групи, такі як триметилсиліл (TMS) та трет-бутилдіметилсиліл (TBS), і т.п.

Сполуки, пропонувані в цьому винаході, містять щонайменше один хіральний центр. Якщо міститься більше одного хіального центру, то в обсяг цього винаходу входять окремі діастереоізомери і суміші діастереоізомерів, в яких всі діастереоізомери можуть міститися в однакових кількостях або які можуть бути збагачені одним або більше діастереоізомерів.

Зазвичай X разом з Y утворюють групу $-\text{CH}=\text{CH}-$ або $-\text{CH}_2-\text{O}-$. Бажано, якщо X разом з Y утворюють групу $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Зазвичай R_1 і R_2 незалежно означають атом водню або метильну групу; переважно, якщо R_1 означає водень і R_2 означає метильну групу, R_1 і R_2 обидва означають метильні групи або обидва R_1 і R_2 означають атоми водню.

В особливо бажаному варіанті здійснення R_1 означає атом водню і R_2 означає метильну групу.

Зазвичай R_3 означає групу формули ii), в якій Z означає атом кисню і R^a вибраний з групи, що включає атом водню, гідроксигрупу і метильну групу.

Зазвичай R_3 означає групу формули i) в якій:

- R^a означає атом водню, гідроксигрупу або метильну групу, переважно, якщо R^a означає гідроксигрупу,

- R^b і R^c незалежно означають тієнільну групу, циклопентильну групу або фенільну групу; переважно тієнільну групу або фенільну групу; та більш переважно обидва R^b і R^c означають тієнільні групи.

Зазвичай A_1 і A_2 незалежно означають C_1 - C_6 -алкіленову групу, необов'язково заміщену однією або двома метильними групами.

Зазвичай L вибраний із групи, що включає групи $-\text{O}-$, $-\text{NH}(\text{CO})-$ і $\text{NH}(\text{CO})\text{O}-$, де у випадку $-\text{NH}(\text{CO})\text{O}-$ атом азоту зв'язаний з замісником W і атом кисню зв'язаний з замісником A_2 . Переважно, якщо L вибраний з групи, що включає групи $-\text{O}-$ і $-\text{NH}(\text{CO})-$.

Для виключення сумнівів відзначимо, що права частина фрагментів, позначених в якості можливих груп L, приєднана до A_2 і ліва частина позначених фрагментів приєднана до W.

Зазвичай W означає феніленову групу, яка необов'язково містить один або два замісники, вибраних з групи, що включає атом хлору, метильну групу, метоксигрупу і ціаногрупу, переважно феніленова група містить два замісники, вибрані з атома хлору, метильної групи, метоксигрупи і ціаногрупи.

В одному варіанті здійснення даного винаходу X разом з Y утворює групу $-\text{CH}=\text{CH}-$ або $-\text{CH}_2-\text{O}-$, R_1 означає атом водню або метильну групу, R_2 означає атом водню або метильну групу, R_3 означає групу формули (i), в якій R^a означає гідроксигрупу і R^b і R^c незалежно вибрані з фенільної групи, циклопентильної групи і тієнільної групи, або R_3 означає групу формули (ii), в якій R^a означає метильну групу і Z означає атом кисню, A_1 і A_2 незалежно означають C_1 - C_6 -алкіленову групу, необов'язково заміщену однією або двома метильними групами, L вибраний з безпосереднього зв'язку, групи $-\text{O}-$, $-\text{NH}(\text{CO})-$ і $\text{NH}(\text{CO})\text{O}-$, та W означає безпосередній зв'язок або феніленову групу, яка необов'язково містить один або два замісники, вибрані з атома хлору, атома фтору, метоксигрупи і ціаногрупи. Переважно, якщо X разом з Y утворює групу $-\text{CH}=\text{CH}-$, R_1 означає атом водню, R_2 означає атом водню або метильну групу, R_3 означає групу формули (i), в якій R^a означає гідроксигрупу і обидва R^b і R^c означають тієнільну групу, A_1 і A_2 незалежно означають C_1 - C_6 -алкіленову групу, необов'язково заміщену однією або двома метильними групами, L вибраний з безпосереднього зв'язку, групи $-\text{O}-$, $-\text{NH}(\text{CO})-$ і $\text{NH}(\text{CO})\text{O}-$, та W означає безпосередній зв'язок або феніленову групу, яка необов'язково містить один або два замісники, вибрані з атома хлору, метоксигрупи і ціаногрупи. Більш переважно, якщо R_2 означає атом водню, L вибраний із групи $-\text{O}-$, $\text{NH}(\text{CO})-$ і $\text{NH}(\text{CO})\text{O}-$, і W означає феніленову групу, яка містить два замісники, вибрані з атома хлору, метилу, метоксигрупи або ціаногрупи.

У бажаному варіанті здійснення X разом з Y утворює групу $-\text{CH}=\text{CH}-$, R_1 означає атом водню, R_2 означає метильну групу, R_3 означає групу формули (i), в якій R^a означає гідроксигрупу і обидва R^b і R^c означають тієнільну групу, A_1 і A_2 незалежно означають C_1 - C_6 -алкіленову групу, необов'язково заміщену однією або двома метильними групами, L вибраний з групи $-\text{O}-$, $-\text{NH}(\text{CO})-$ і $\text{NH}(\text{CO})\text{O}-$ і W означає феніленову групу, яка містить два замісники, вибраних з атома хлору, метилу, метоксигрупи або ціаногрупи.

Бажані окремі сполуки, пропоновані в цьому винаході, включають наступні сполуки:

мурашина кислота - транс-4-[(9-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)ноніл](метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (2:1);

мурашина кислота - транс-4-[(2-[4-(2-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]феноксидетил](метил)аміно]-циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (1:1);

мурашина кислота - транс-4-[(3-[4-(2-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]феноксидетил](метил)-аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (1:1);

транс-4-[(2-[(6-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)гексил]окси]етил](метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид;

транс-4-[(3-[(6-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-

іл)етил)аміно}гексил)окси]пропіл}(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат
гідрофторид;

мурашина кислота - транс-4-{[3-[4-((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно]метил]фенокси]пропіл}(метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (1:1);

5 транс-4-[[2-[4-[[{(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]-
аміно}метил]фенокси]етил}(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетат гідрофторид;

транс-4-{3-[4-(2-((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)пропіл]фенокси)пропіл}(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетат гідрофторид,

10 транс-4-((3-(2-хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етиламіно)метил)-5-метоксифеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид;

транс-4-(((3-(2-хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етиламіно)метил)феніламіно)-3-оксопропіл)(метил)-аміно)циклогексилгідрокси-(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид;

транс-4-[[{3-[2-хлор-4-({[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)-5-метоксифеноксипропіл](метил)-аміно]циклогексилгідрокси-(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид;

20 тран-4-([2-([2-хлор-4-((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно]метил)-5-метоксифеніл]аміно)карбоніл)-оксипетил)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид.

транс-4-[(3-{[2-хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]-5-метоксифеніл}аміно)-3-оксопропіл](метил)аміно]-1-метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

25 транс-4-[(3-[[4-((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил]феніл]аміно]-3-оксопропіл)(метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2),

транс-4-[(4-{[2-хлор-4-[({(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)-5-метоксифеніл]аміно}-4-оксобутил)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

транс-4-[[3-[[2-фтор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно}метил)-5-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

35 транс-4-[[3-[[4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]-3-метоксифеніл]аміно}-3-оксопропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2).

транс-4-[(3-{[2,5-дифтор-4-[[[2(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]феніл]аміно]-3-оксопропіл)(метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2).

40 тран-4-[(3-[(2-фтор-4-((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-
іл)етил)аміно}метил)феніл]аміно}-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-
тієніл)ацетат гідрофторид (1:2).

транс-4-[(3-{[2-хлор-4-(2-{[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}етил)-5-метоксифеніл]аміно}-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2).

транс-4-[[3-[2-хлор-4-(2-[[3-(2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]-5-метоксифенокси]пропіл](метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2),

транс-4-[[2-[[[2-циано-4-[[[2-(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл)-окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2).

транс-4-[[{2,5-дифтор-4-((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідроксинолін-5-іл)етил)аміно]метил]феніл]аміно]карбоніл]окси]етил}-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2).

55 транс-4-[(3-{[2-хлор-4-({[(2R)-2-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)-5-метоксифеніл]аміно)-2,2-диметил-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

транс-4-[[{4-[2-хлор-4-{{{(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил}аміно}метил]-5-метоксифенокси}бутил]-{метил-аміно}]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2).

транс-4-[[2-[[[2-хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-8-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифеніл]аміно]-карбоніл)окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат,

транс-4-[[9-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]ноніл](метил)аміно]циклогексил-9-метил-9H-ксантен-9-карбоксилат,
 5 транс-4-[[2-[[[2-хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл)-окси]етил](метил)аміно]циклогексил-(2R)-циклопентил(гідрокси)фенілацетат, і
 10 транс-4-[[2-[[[2-хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл)-окси]етил](метил)аміно]циклогексил-(2S)-циклопентил(гідрокси)2-тієнілацетат.

Особливий інтерес представляють сполуки:

мурашина кислота - транс-4-[[9-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]ноніл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (2:1);

15 мурашина кислота - транс-4-[[3-[[[4-(2-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]етил]фенокси]пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (1:1);

транс-4-[[3-[[[6-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]гексил)окси]пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид;

20 мурашина кислота - транс-4-[[3-[[[4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]фенокси]пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (1:1);

транс-4-[[3-[[[2-хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифеніламіно]-3-оксопропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид,

25 транс-4-[[3-[[[2-хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифенокси]пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид,

транс-4-[[3-[[[2-хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл](метил)аміно]-1-

30 метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат,
 транс-4-[[4-[[[2-хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифеніл]аміно]-4-оксобутил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат,

35 транс-4-[[3-[[[2-фтор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат,

транс-4-[[3-[[[2-хлор-4-(2-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]етил]-5-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2),

40 транс-4-[[3-[[[2-хлор-4-(2-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]етил]-5-метоксифенокси]пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2),

транс-4-[[2-[[[2-циано-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл)-окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2),

45 транс-4-[[4-[[[2-хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифенокси]бутил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2), і

транс-4-[[2-[[[2-хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-8-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифеніл]аміно]-

50 карбоніл)окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат, і

транс-4-[[2-[[[2-хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл)-окси]етил](метил)аміно]циклогексил-(2R)-циклопентил(гідрокси)фенілацетат.

В одному варіанті здійснення даного винаходу фармацевтична композиція додатково включає одне або більше інших терапевтичних засобів в терапевтично ефективних кількості, переважно один або більше лікарських засобів, вибраних з групи, що включає кортикостероїди та інгібітори PDE4.

Варіантом здійснення цього винаходу також є фармацевтична композиція, приготовлена для введення шляхом інгаляції.

60 Сполуки, пропонувані в цьому винаході, визначені вище в цьому винаході, також можна

об'єднувати з одним або більше інших терапевтичних засобів, переважно з одним або більше лікарських засобів, вибраних з групи, що включає кортикостероїди та інгібітори PDE4.

Даний винахід також належить до сполук формули (I), призначених для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, пов'язаного одночасно з активностями b2 адренергічного рецептора і мускаринового рецептора, такого як захворювання легень. Зокрема, захворюванням легень є астма або хронічне обструктивне захворювання легень.

Пропоновані сполуки, в обсязі цього винаходу також можна застосовувати для лікування захворювання чи патологічного стану, вибраного з групи, що включає передчасні пологи, глаукому, неврологічні порушення, порушення серцевої діяльності і запалення, урологічні порушення, такі як нетримання сечі, і шлунково-кишкові порушення, такі як синдром подразненої товстої кишки або спастичний коліт.

Даний винахід також належить до застосування сполук формули (I) для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання чи патологічного стану, пов'язаного з активністю b2 адренергічного рецептора або мускаринового рецептора або їх обох, такого як захворювання легень, передчасні пологи, глаукоми, неврологічних порушень, захворювань серця, запалення, урологічних порушень і шлунково-кишкових порушень.

Даний винахід також належить до способу лікування цих захворювань, який включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містять подвійні агоністи b2 адренергічного рецептора і антагоністи мускаринового рецептора, пропоновані в цьому винаході. Спосіб додатково включає введення терапевтично ефективної кількості одного або більшої кількості інших терапевтичних засобів, вибраних з групи, що включає кортикостероїд і інгібітор PDE4.

Даний винахід також належить до способу модулювання активності b2 адренергічного рецептора і / або рецептора M3, спосіб включає стимулювання b2 адренергічного рецептора і / або блокування рецептора M3 з допомогою модулюючої кількості сполук формули (I).

ЗАГАЛЬНІ методи СИНТЕЗУ

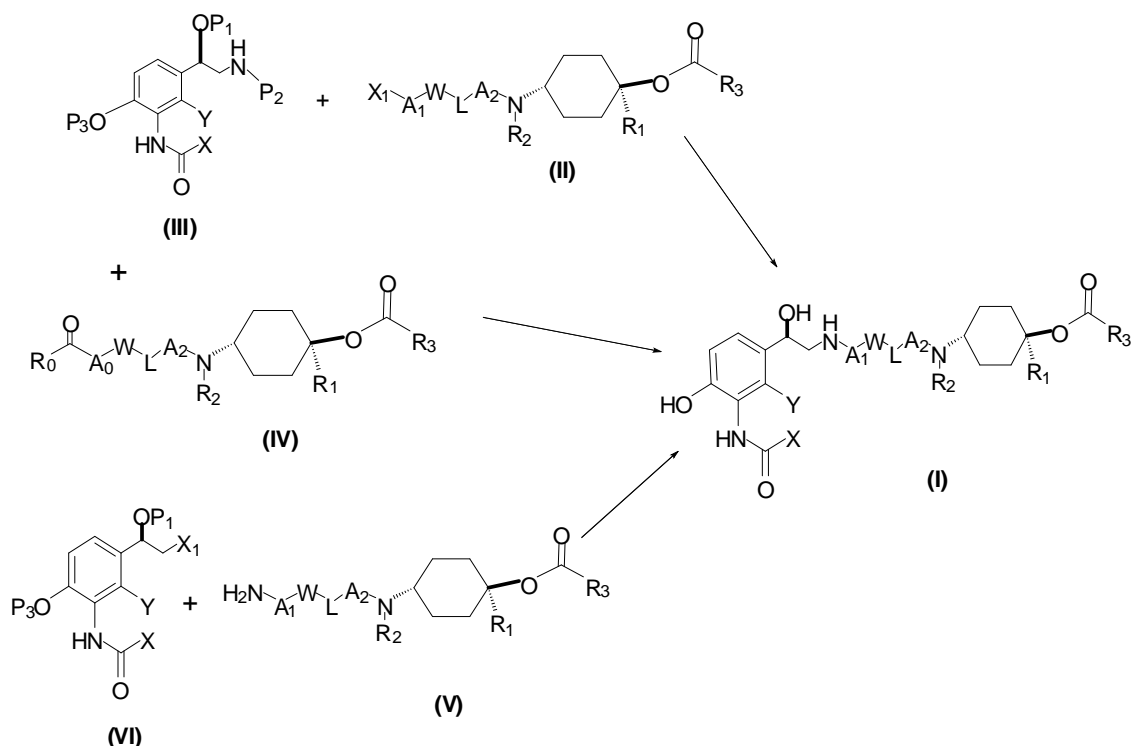
Сполуки, пропоновані в цьому винаході, можна отримати з використанням методик та процедур, описаних у цьому винаході, або з використанням аналогічних методик і процедур. Слід розуміти, що, якщо вказані типові або переважні умови здійснення способу (тобто температура, тривалість реакції, молярні співвідношення реагентів, розчинники, тиск і т.п.), то, якщо не вказано інше, можна використовувати інші умови здійснення способу. Оптимальні умови проведення реакції можуть змінюватися в залежності від конкретних використовуються реагентів або розчинника, але такі умови фахівця у даній галузі техніки може встановити за допомогою стандартних методик оптимізації.

Крім того, як повинно бути зрозуміло фахівцям в даній галузі техніки, для захисту деяких функціональних груп від вступу в небажані реакції може знадобитися використання звичайних захисних груп. Вибір захисної групи, підходящої для конкретної функціональної групи, а також відповідних умов запровадження та видалення захисної групи добре відомий в даній галузі техніки. Наприклад, численні захисні групи і їх введення та видалення описані в публікації T. W. Greene і G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999, и в цитованій в ній літературі.

Способи отримання сполук, пропонованих в цьому винаході, є іншими варіантами здійснення цього винаходу і проілюстровані за допомогою наведених нижче методик.

Один з найбільш підходящих шляхів отримання сполук формули (I) наведено на схемі 1.

Схема 1



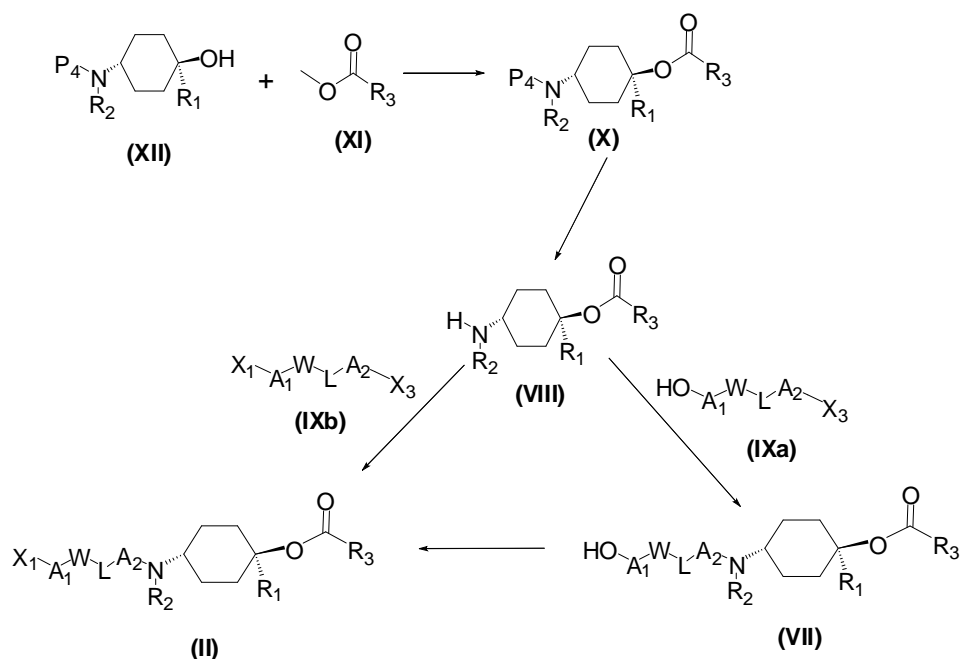
5 Сполуки формули (I) можна отримати за реакцією проміжних продуктів формули (II), в якій X₁ означає відщеплювану групу, таку як атом галогену або активний складний ефір, такий як мезилат або тозілат, з проміжними продуктами формули (III), в якій P₁ і P₃ незалежно означають атом водню або захисну групу кисню, таку як силілова або бензилова проста ефірна група і P₂ означає атом водню або захисну групу азоту, таку як, наприклад, бензілну групу. Цю реакцію
10 найкраще проводити в апротонному полярному розчиннику, такому як ДМФ (диметилформамід), 1-метил-2-піролідон або ДМСО (диметилсульфоксид), в діапазоні температур від кімнатної температури до 200 °С, в присутності поглиначи кислоти, такого як гідрокарбонат натрію або третинний амін.

15 Альтернативно, сполуки формули (I) можна отримати за реакцією проміжних продуктів формули (V) з проміжними продуктами формули (VI), в якій X₁, P₁ і P₃ мають такі ж значення, як вказано вище, за тією ж методикою синтезу, яка розкрита вище; з подальшим видаленням будь-якої захисної групи, що міститься в проміжному продукті, з отриманням сполуки формули (I). Такі реакції видалення захисних груп включають, наприклад, реакцію десилілування з використанням триетиламінотригідрофториду, ТБАФ (тетрабутиламоній фторид), хлориду водню або інших кислих реагентів в інертному розчиннику, такому як ТГФ (тетрагідрофуран), в
20 діапазоні температур від 0 до 50 °С. Видалення захисної групи також можна провести за реакцією дебензилювання, наприклад, гідруванням сполуки в присутності каталізатора, такого як паладій на деревному вугіллі, в інертному розчиннику, такому як етанол або ТГФ або суміш розчинників. Цю реакцію зазвичай проводять при тиску водню, рівному від 10 до 60 фунт-сила/дюйм², і в діапазоні температур від кімнатної температури до 50 °С.
25 В іншому альтернативному шляху сполуки формули (I) також можна отримати з реакції проміжних продуктів формули (IV), у якій A₀ означає групу, яка разом із знову утвореною сусідньою метиленою групою дає групу A₁, де R₀ означає водень або C₁-C₄-алкільну групу, з проміжними продуктами формули (III). Цю реакцію найкраще проводити в розчиннику або суміші розчинників, таких як ТГФ, метанол, дихлорметан або ДМСО, при температурі від 0 до 60 °С з використанням гідриду, такого як борогідрид натрію або тріацетоксйборогідрида натрію в якості відновного реагенту.

30 Проміжні продукти формули (II) можна отримати з наявних у продажі вихідних речовин і реагентів за добре відомим методикам, як це показано на схемі 2.

35

Схема 2



5 Проміжні продукти формули (II) можна отримати з похідних спирту формули (VII) шляхом ацилювання сульфонілгалогенідами в присутності поглинача кислоти або галогенуванням різними галогенуючими реагентами.

Проміжні продукти формули (VII) можна отримати прямим алкілюванням аміну формули (VIII) відповідним алкілюючим фрагментом (IXa), в якому X_3 означає відщеплювану групу, таку як атом галогену або активний складний ефір, такий як мезилат або тозилат, у присутності поглинача кислоти, такого як третинний амін.

Альтернативно, проміжні продукти формули (II) можна прямо одержати з проміжних продуктів формули (VIII) і проміжних продуктів (IXb), в яких X_1 і X_3 є такими, як зазначено вище.

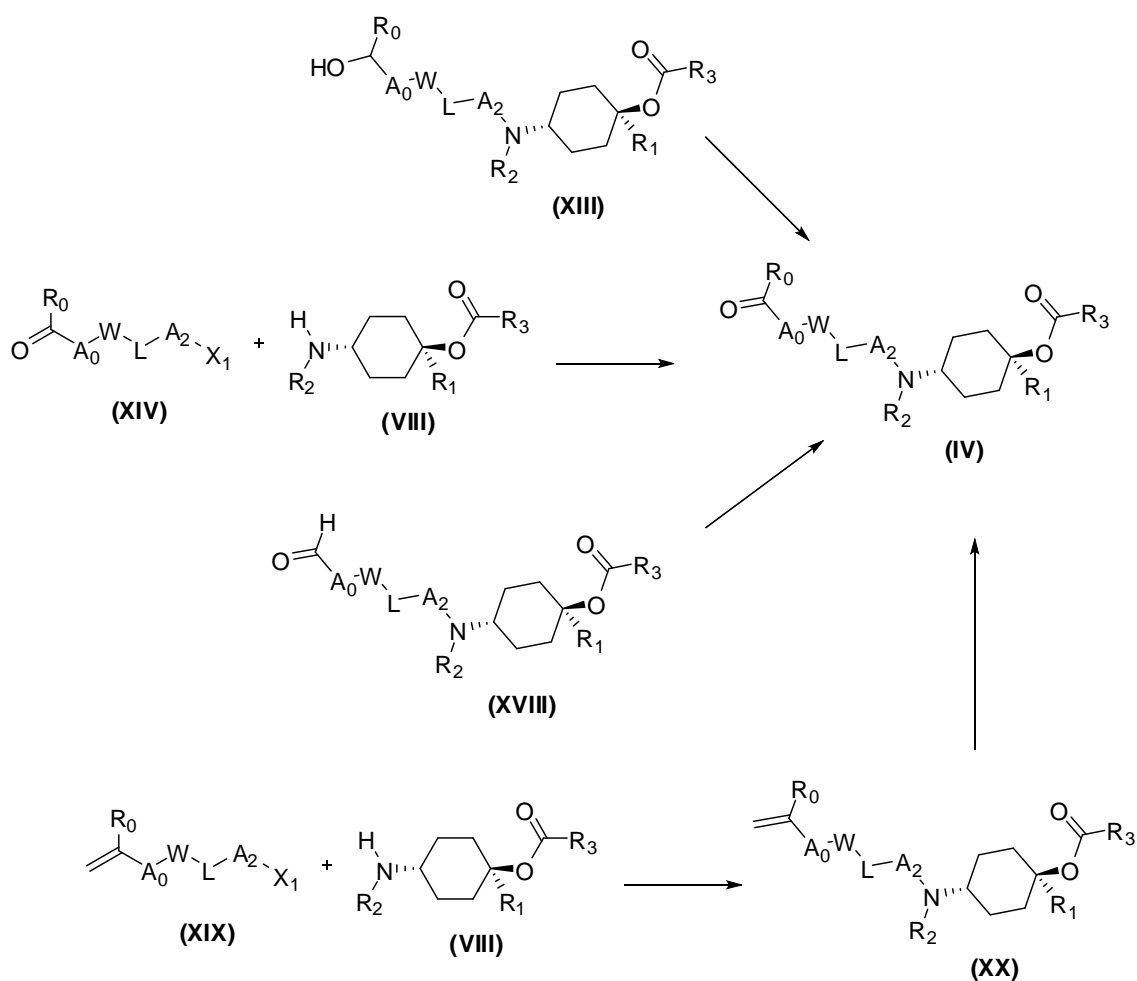
15 Складноєфірні похідні амінів формули (VIII) можна отримати шляхом видалення захисної групи зі сполук формули (X), в якій P_4 означає захисну групу, наприклад, шляхом видалення трет-бутоксикарбонільної групи (BOC) у присутності кислих середовищ, таких як хлорид водню в ТГФ.

Проміжні продукти формули (X) краще всього отримувати за реакцією переестерифікації з використанням в якості вихідних речовин відомих з літератури похідних аміноспиртів формули (XII) і складного метилового ефіру формули (XI), зазвичай у присутності основи, такої як гідрид натрію, і шляхом зміщення рівноваги за допомогою відгонки розчинника, такого як толуол.

Проміжні продукти формули (III) докладно описані в літературі (див. наприклад, US2004242622, приклад 6; WO2008149110, проміжний продукт 65; US2007249674, приклад 3B), і можна отримати за тими ж методиками синтезу, які описані в цій літературі.

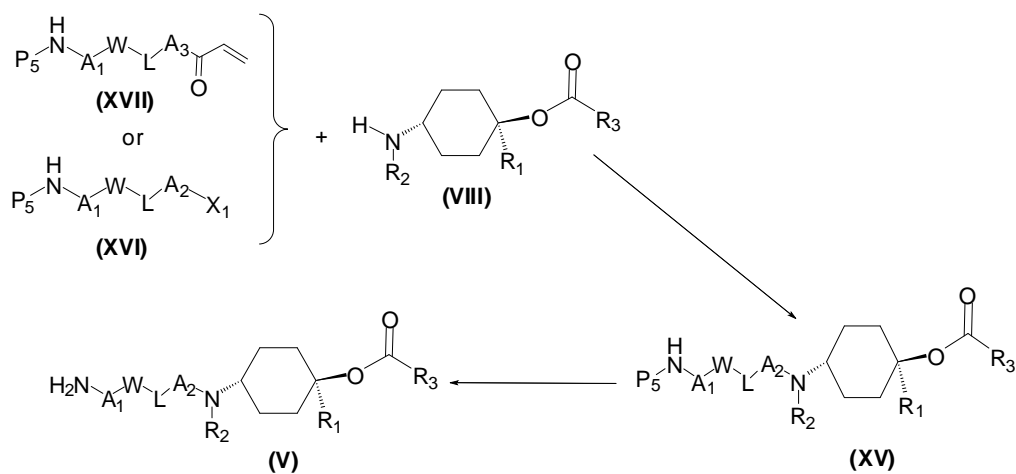
25 Проміжні продукти формули (IV) можна отримати шляхом окислення проміжних продуктів формули (XIII) окислювальним реагентом, таким як діоксид марганцю або реагент Десса-Мартіна, або прямим алкілюванням проміжного продукту формули (VIII) алкілюючим реагентом формули (XIV) у присутності поглинача кислоти. Сполуки (IV) також можна отримати шляхом гомологізації альдегідів (XVIII) за реакцією з метоксиметилтрифенілфосфіном у присутності основи, такої як біс (триметилсиліл) амід літію, з наступним кислотним гідролізом проміжного простого ефіру енолу або шляхом окислення вінілпохідних (XX), в свою чергу, отриманих алкілюванням (VIII) проміжними продуктами (XIX). Це окислення можна провести за допомогою безлічі різних реагентів, таких як тетраоксид осмію, у присутності N-метилморфолін-N-оксиду.

Схема 3



- 5 Проміжні продукти формули (V) можна отримати з їх захищених по атому N гомологів (XV) за допомогою специфічної реакції видалення захисної групи, такої як обробка N-BOC-похідного кислими середовищами, такими як хлорид водню в ТГФ.

Схема 4



- 10 Проміжні продукти формули (XV), у свою чергу, одержують з проміжних продуктів формули (VIII) за методиками, добре відомими в даній галузі техніки, такими як методи алкілювання проміжними продуктами формули (XVI) у присутності поглиначів кислоти, такої як третинний амін, або проміжними продуктами формули (XVII), в якій A₃ і ще 3 додаткових атома вуглецю дають A₂.

ПРИКЛАДИ

Загальні положення. Наявні в продажі реагенти, вихідні речовини і розчинники використовували в тому вигляді, в якому вони були придбані. Концентрування означає випарювання у вакуумі з використанням роторного випарника Büchi. Продукти реакції при необхідності очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (40-63 мкм) з використанням зазначеної системи розчинників або за допомогою препаративної ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) (див. нижче опис двох використаних систем). Спектроскопічні дані отримували на спектрометрі Varian Gemini 300. ВЕРХ-МС (високоєфективна рідинна хроматографія-мас-спектроскопія) проводили на приладі Gilson, забезпеченому поршневым насосом Gilson 321, вакуумним дегазуючим пристроєм Gilson 864, пристроєм для маніпуляцій з рідинами Gilson 215, інжекційним блоком Gilson 189, Gilson Valvemat 7000, пристроєм ділення проб 1/1000, підкачуючим насосом Gilson 307, детектором з діодною матрицею Gilson 170 і детектором Thermoquest Finnigan aQa.

Система ВЕРХ 1:

Колонка C-18 з діоксидом кремнію з оберненою фазою, що випускається фірмою MERCK, суміші вода / ацетонітрил в якості елюентів [забуферені за допомогою 0,1 % об. / об. формиату амонію] в градієнтному режимі від 0 до 100 %.

Система ВЕРХ 2:

Колонка C-18 з діоксидом кремнію з оберненою фазою, що випускається фірмою MERCK, суміші вода / ацетонітрил (без буфера) в якості елюентів в градієнтному режимі від 0 до 100 %.

Проміжний продукт 1 - трет-Бутил-(транс-4-гідроксициклогексил)-карбамат

До розчину (1R, 4R)-4-аміноциклогексанолу (15 г, 0,13 моля) в ацетонітрилі (240 мл) порціями додавали ди-трет-бутилкарбонат (31,2 г, 0,14 моля). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отриманий осад промивали сумішшю гексан / етилацетат (3:1) і гексаном і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (83 %).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 1,17 (br. s., 2 H) 1,44 (br. s., 9 H) 1,32-1,40 (m, 2 H) 1,99 (br. s., 4 H) 3,44 (br. s., 1 H) 3,61 (br. s., 1 H) 4,38 (br. s., 1 H)

Проміжний продукт 2 - транс-4-(Метиламіно) циклогексанол

До суміші алюмогідриду літію (9 г, 0,23 моля) з тетрагідрофураном (425 мл) повільно додавали трет-бутил-(транс-4-гідроксициклогексил) карбамат (проміжний продукт 1, 10 г, 0,046 моля). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження суміші до кімнатної температури обережно і послідовно по краплях додавали 9 мл води, 9 мл 4 н. розчину NaOH і 18 мл води. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску і отриману неочищену речовину розчиняли хлороформом і сушили над сульфатом магнію. Фільтрат випарювали насухо і випарювали з гексаном і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (89 %). Цей проміжний продукт також описаний в публікації JMC, 1987, 30(2), p313.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 1,04-1,20 (m, 2 H) 1,25-1,40 (m, 2 H) 1,97 (br. s., 4 H) 2,27-2,40 (m, 1 H) 3,57-3,70 (m, 1 H)

Проміжний продукт 3 - трет-Бутил-(транс-4-гідроксициклогексил)-метилкарбамат

До розчину транс-4-(метиламіно) циклогексанолу (проміжний продукт 2, 5,3 г, 0,04 моля) в ацетонітрилі (92 мл) порціями додавали ди-трет-бутилкарбонат (9,9 г, 0,04 моля). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю хлороформ / метанол (від 75:1 до 4:1)) і отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла (87 %).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 1,34-1,43 (m, 2 H) 1,46 (s, 9 H) 1,49-1,57 (m, 2 H) 1,70 (d, J=9,89 Гц, 2 H) 2,03 (br. s., 3 H) 2,71 (br. s., 3 H) 3,57 (br. s., 1 H)

Проміжний продукт 4 - транс-4-[(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат

До розчину метилгідроксі (ди-2-тієніл) ацетату (5,8 г, 0,02 моля) (отримували відповідно до Acta Chemica Scandinavica 24 (1970) 1590-1596) в безводному толуолі (95 мл) спочатку додавали розчин (проміжний продукт 3; 6 г, 0,02 моля) в безводному толуолі (95 мл) і потім гідрид натрію (60 %, 0,45 г, 0,01 моля). Через кілька хвилин суміш нагрівали при 155 °C і розчинник відганяли і одночасно заміняли. Цю процедуру проводили протягом 1,5 г. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли ефіром (300 мл). Органічний шар промивали бікарбонатом натрію 4 % (2'200 мл) і розсоллом, сушили, фільтрували і випарювали при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (69 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (мас-спектрометрія низького вирішення) (m/z): 452 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 5 - транс-4-(Метиламіно)циклогексилгідрокси-(ди-2-тієніл)ацетат

До розчину транс-4-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 4; 8,1 г, 0,01 моля) в діоксані (13,5 мл) додавали 4М розчин хлориду водню в діоксані (27 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Отриманий осад відфільтровували і промивали ефіром. Неочищену речовину розчиняли у воді і додавали карбонат калію до pH=8-9. Продукт екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали розсолон, сушили і випарювали насухо і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (78 %).

МСНР (m/z): 352 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 1,14-1,30 (m, 2 H) 1,42-1,57 (m, 2 H) 1,88-2,11 (m, 4 H) 2,36-2,48 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 4,82-4,95 (m, 1 H) 6,94-7,00 (m, 2 H) 7,14-7,19 (m, 2 H) 7,25-7,30 (m, 2 H)

Проміжний продукт 6 - транс-4-[(9-Бромноніл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат

Транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (проміжний продукт 5, 0,5 г, 0,001 моля), 1,9-дибромнонан (2,9 мл, 0,01 моля) і триетиламін (0,44 мл, 0,003 моля) змішували в атмосфері азоту і перемішували при 70 °С протягом 94 год. Реакційну суміш випарювали і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ / метанол (від 100 до 4:1) і отримували шукану сполуку у вигляді коричневого масла (55 %).

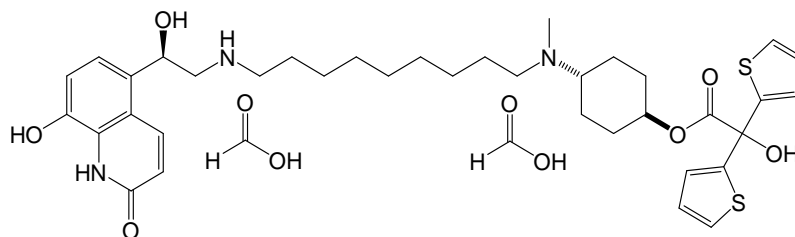
МСНР (m/z): 556, 558 (1Br) (M, M+2)⁺.

Проміжний продукт 7 - транс-4-[(9-[(2R)-2-[(трет-Бутил(диметил)силіл)окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)ноніл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат

Суміш транс-4-[(9-бромноніл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (проміжний продукт 6; 0,44 г, 0,79 моля), 5-[(1R)-2-аміно-1-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]етил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону (отримували відповідно до синтезу 8 у US20060035931) (0,26 г, 0,79 моля) і бікарбонату натрію (0,08 г, 0,95 моля) в диметилацетаміді (9 мл) перемішували протягом ночі при 60 °С. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску і неочищену речовину піддавали розподілу між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали водою і розсолон, сушили, фільтрували і випарювали і отримували неочищену речовину, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ / метанол (від 15:1 до 4:1) і отримували шукану сполуку у вигляді жовтого масла (25 %).

МСНР (m/z): 811 (M+1)⁺.

Приклад 1 - транс-4-[(9-[(2R)-2-Гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)ноніл)-(метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетат-форміат (2:1)



До розчину транс-4-[(9-[(2R)-2-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)ноніл)-(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 7; 0,8 г, 0,13 моля) в тетрагідрофурані (5,1 мл) в атмосфері азоту додавали триетиламінітригідрофториду (0,14 мл, 0,89 моля). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Неочищену реакційну суміш розбавляли метиленхлоридом і органічний шар промивали бікарбонатом натрію і розсолон, фільтрували і випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 1) і отримували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (61 %).

МСНР (m/z): 696 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,24 (s, 10 H) 1,36 (br. s., 6 H) 1,53 (br. s., 4 H) 1,71 (br. s., 2 H) 1,92 (br. s., 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,31-2,46 (m, 4 H) 2,69-2,80 (m, 2 H) 2,81-2,94 (m, 2 H) 5,23 (dd, J=8,79, 3,71 Гц, 1 H) 6,51 (d, J=10,16 Гц, 1 H) 6,95-7,00 (m, 3 H) 7,07 (dd, J=3,71, 1,37 Гц, 2 H) 7,09 (d, J=8,21 Гц, 1 H) 7,46 (dd, J=5,08, 1,17 Гц, 2 H) 8,19 (d, J=9,77 Гц, 1 H) 8,39 (br. s., 2 H, x2HCOOH)

Проміжний продукт 8-2-[4-(2-Брометокси)феніл]етанол

До розчину 4-(2-гідроксиетил)фенолу (5 г, 0,035 моля) в ацетоні (50 мл) додавали 1,2-диброметан (15,6 мл, 1,3 моля) і карбонат калію (13 г, 0,09 моля). Суміш перемішували при 80 °С протягом 48 год. Солі відфільтровували і суміш випарювали. Отриману неочищену речовину піддавали розподілу в системі етилацетат / вода. Органічний шар промивали гідроксидом натрію 2 н., водою і розсолон, сушили, фільтрували та розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (73 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 246 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 9 - транс-4-[[2-[4-(2-Гідроксиетил)фенокси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Одержували у вигляді безбарвного масла (57 %) із транс-4-(метиламіно)-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5; 0,35 г, 0,001 моля), 2-[4-(2-брометокси)феніл]етанолу (проміжний продукт 8; 0,36 г, 0,0015 моля) і триетиламіну (0,27 мл, 0,002 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 6, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю хлороформ / метанол (от 75:1 до 25:1)

МСНР (m/z): 516 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 10 - транс-4-{Метил[2-(4-{2-[(метилсульфоніл)окси]етил}фенокси)етил]аміно}-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

До суміші транс-4-[[2-[4-(2-гідроксиетил)фенокси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 9; 0,22 г, 0,44 моля) в хлороформі (3 мл) і триетиламіну (0,09 мл, 0,66 моля) при 0 °С протягом 15 хв додавали метансульфонілхлорид (0,03 мл, 0,5 моля), потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Суміш розбавляли хлороформом і промивали 4 % бікарбонатом натрію, водою і розсолон, сушили і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували неочищену речовину, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю хлороформ / метанол 50:1. Шукану сполуку отримували у вигляді жовтого масла (70 %).

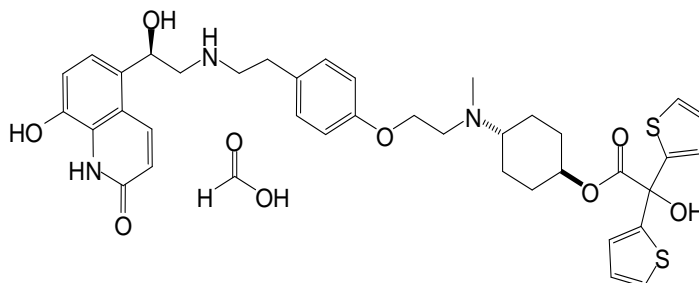
МСНР (m/z): 594(M+1)⁺.

Проміжний продукт 11. транс-4-{2-[4-(2-{[(2R)-2-{[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}етил)фенокси]етил}(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді коричневого масла (33 %) із транс-4-{метил[2-(4-{2-[(метилсульфоніл)окси]етил}-фенокси)етил]аміно}циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 10; 0,16 г, 0,27 моля), 5-((1R)-2-аміно-1-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону (отримували відповідно до синтезу 8 у US20060035931) (0,09 г, 0,27 моля) і бікарбонату натрію (0,03 г, 0,33 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 7, і отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 833(M+1)⁺.

Приклад 2 - транс-4-[[2-[4-(2-{[(2R)-2-Гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}етил)фенокси]етил](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат-форміат (1:1).



Отримували у вигляді білої твердої речовини (25 %) з транс-4-[[2-[4-(2-{[(2R)-2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}етил)фенокси]етил](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 11, 0,25 г, 0,09 моля) і триетиламіну тригідрофториду (0,25 мл, 1,53 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою

препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 1).

МСНР (m/z): 717(M+1)⁺.

Проміжний продукт 12 - транс-4-[(3-[4-(2-Гідроксиетил)фенокси]пропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді безбарвного масла (41 %) з 2-(4-(3-бромпропокси)феніл)етанол (отримували у відповідності з проміжним продуктом 26 у WO2008096127)(1,1 г, 0,004 моля), транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5; 1 г, 0,003 моля) і триетиламіну (0,78 мл, 0,005 моля) за експериментальною методикою, описаної для проміжного продукту 6, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю хлороформ / метанол 15:1.

МСНР (m/z): 530(M+1)⁺.

Проміжний продукт 13 - транс-4-{Метил[3-(4-{2-[(метилсульфоніл)-окси]етил}фенокси)пропіл]аміно}-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді безбарвного масла (83 %) з транс-4-[(3-[4-(2-гідроксиетил)фенокси]пропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 12; 0,63 г, 0,001 моля), триетиламіну (0,14 мл, 0,001 моля) і метансульфонілхлориду (0,1 мл, 0,001 моля) за експериментальною методикою, описаної для проміжного продукту 10 (тривалість реакції: 3 год.), потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю хлороформ / метанол (від 50:1 до 15:1).

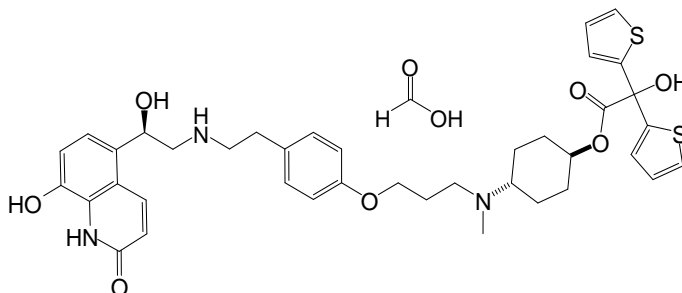
МСНР (m/z): 608 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 14 - транс-4-[(3-[4-(2-[(2R)-2-Гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]фенокси]пропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді коричневого масла (25 %) з транс-4-{метил[3-(4-{2-[(метилсульфоніл)окси]етил}-фенокси)пропіл]аміно}циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 13; 0,6 г, 0,9 моля), 5-((1R)-2-аміно-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону (отримували відповідно до синтезу 8 у US20060035931) (0,3 г, 0,9 моля) і бікарбонату натрію (0,1 г, 1,2 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 7 (тривалість реакції: 32 год.). Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 847 (M+1)⁺.

Приклад 3 - транс-4-[(3-[4-(2-[(2R)-2-Гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]фенокси]пропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат-форміат (1:1).



Отримували у вигляді білої твердої речовини (27 %) з транс-4-[(3-[4-(2-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]фенокси]пропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 14; 0,87 г, 0,25 моля) і триетиламінтригідрофториду (0,84 мл, 5,19 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 1) та ліофілізували.

МСНР (m/z): 742(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,29 (br. s., 4 H) 1,64 (br. s., 2 H) 1,72 (br. s., 2 H) 1,85 (br. s., 2 H) 2,09 (s, 3 H) 2,11 (br. s., 2 H) 2,33 (br. s., 1 H) 2,63 (br. s., 2 H) 2,73 (br. s., 3 H) 3,86 (br. s., 2 H) 4,62 (br. s., 2 H) 5,02 (br. s., 1 H) 6,44 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,76 (br. s., 3 H) 6,83-6,95 (m, 3 H) 6,95-7,07 (m, 4 H) 7,40 (br. s., 2 H) 8,09 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 8,26 (s, 1 H, НСООН)

Проміжний продукт 15-13,13,14,14-Тетраметил-1-феніл-2,5,12-триокса-13-силапентадекан.

До суміші 2-(бензилокси)етанолу (1,8 мл, 0,01 моля), (6-бромгексилокси)(трет-бутил)диметилсилану (7,18 мл, 0,02 моля) і тетрабутиламонійброміду (0,23 г, 0,71 моля) по краплях додавали гідроксид натрію (32 % мас. / об., 9,6 мл, 0,07 моля). Суміш енергійно

перемішували протягом ночі при 70 °С. До суміші додавали воду (200 мл) і неочищену речовину екстрагували гексаном (2'100 мл), об'єднані органічні шари промивали водою, сушили, фільтрували і випарювали насухо. Отриману неочищену олію очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан / етилацетат (від 50:1 до

5 5:1) і отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла (85 %).

МСНР (m/z): 367(M+1)⁺.

Проміжний продукт 16-2-[(6-{[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}-гексил)окси]етанол.

До розчину 13,13,14,14-тетраметил-1-феніл-2,5,12-триокса-13-силапентадекану (проміжний продукт 15; 3,1 г, 0,008 моля) в метанолі (74 мл) додавали паладій на деревному вугіллі (10 %, 0,3 г). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (під тиском з балону). Каталізатор відфільтровували і фільтрат випарювали при зниженому тиску і отримували неочищену речовину, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан / етилацетат (від 9:1 до 4:1) і отримували шукану

15 сполуку у вигляді безбарвного масла (77 %).
¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 0,02 (s, 3H) 0,85 (s, 9 H) 1,31 (ddd, J=7,35, 3,98, 3,78 Гц, 4 H) 1,42-1,57 (m, 2 H) 1,97 (t, J=6,18 Гц, 2 H) 3,43 (t, J=6,59 Гц, 2 H) 3,46-3,51 (m, 2 H) 3,56 (t, J=6,45 Гц, 2 H) 3,68 (dt, J=5,84, 4,64 Гц, 2 H)

Проміжний продукт 17-2-[(6-{[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}-гексил)окси]етилметансульфонат.

Отримували у вигляді безбарвного масла (92 %) з 2-[(6-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}гексил)-окси]етанолу (проміжний продукт 16; 2 г, 0,007 моля), триетиламіну (3,52 мл, 0,02 моля) і метансульфонілхлориду (1,2 мл, 0,01 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 10, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан / етилацетат (от 5:1 до 3:1)

25 ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 0,05 (s, 6 H) 0,89 (s, 9 H) 1,30-1,42 (m, 4 H) 1,58 (br. s., 4 H) 3,06 (s, 3 H) 3,48 (t, J=6,59 Гц, 2 H) 3,60 (t, J=6,45 Гц, 2 H) 3,69 (d, J=4,67 Гц, 2 H) 4,37 (d, J=4,39 Гц, 2 H)

Проміжний продукт 18 - транс-4-[(2-[(6-{[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}гексил)окси]етил)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді масла (31 %) з 2-[(6-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-гексил)окси]етилметансульфонату (проміжний продукт 17; 0,45 г, 1,28 моля), транс-4-(метиламіно)-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5, 0,3 г, 0,85 моля) і триетиламіну (0,2 мл, 1,71 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 6, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ / метанол (от 50/1 до 25/1).

МСНР (m/z): 610(M+1)⁺.

Проміжний продукт 19 - транс-4-[(2-[(6-Гідроксигексил)окси]етил)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

До розчину транс-4-[(2-[(6-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}гексил)-окси]етил)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 18; 0,1 г, 0,28 моля) в тетрагідрофурані (2,4 мл) додавали хлористоводневу кислоту (1М, 1,13 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш нейтралізовували насиченим розчином бікарбонату натрію і неочищену речовину екстрагували етилацетатом, сушили, фільтрували і випарювали насухо. Шукану сполуку отримували у вигляді безбарвного масла (85 %).

МСНР (m/z): 496(M+1)⁺.

Проміжний продукт 20 - транс-4-{Метил[2-[(6-{[метилсульфоніл)-окси]гексил]окси]етил]аміно}циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді масла (88 %) з транс-4-[(2-[(6-гідроксигексил)окси]-етил)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 19; 0,1 г, 0,31 моля), триетиламіну (0,09 мл, 0,64 моля) і метансульфонілхлориду (0,042 мл, 0,54 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 10, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ / метанол (від 50:1 до 25:1).

55 МСНР (m/z): 574(M+1)⁺.

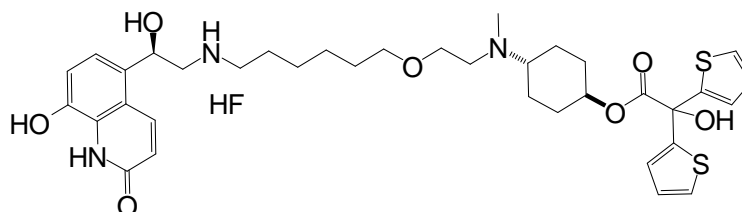
Проміжний продукт 21 - транс-4-[(12R)-12-(8-Гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-14,14,15,15-тетраметил-3,13-діокса-10-аза-14-силагексадец-1-іл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді коричневого масла (16 %) з транс-4-{метил[2-[(6-{[метилсульфоніл)окси]гексил}-окси]етил]аміно}циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату

(проміжний продукт 20; 0,16 г, 0,28 моля), 5-((1R)-2-аміно-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-ону (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (0,09 г, 0,28 моля) і бікарбонату натрію (0,029 г, 0,35 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 7, отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 811(M+1)⁺.

Приклад 4 - транс-4-[[2-[(6-[[2(2R)-2-Гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрогінолін-5-іл)](метил)аміно]гексил)окси]етил](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетатгідрофторид.



Отримували у вигляді білої твердої речовини (39 %) з транс-4-[[12(12R)-12-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрогінолін-5-іл)-14,14,15,15-тетраметил-3,13-діокса-10-аза-14-силагексадец-1-іл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 20, 0,24 г, 0,05 моля) і триетиламінітригідрофториду (0,25 мл, 1,53 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2) та ліофілізували.

МСНР (m/z): 699(M+1)⁺.

Проміжний продукт 22-14,14,15,15-Тетраметил-1-феніл-2,6,13-триокса-14-силагексадекан.

Отримували у вигляді безбарвного масла (67 %) з 3-(бензилокси)пропан-1-ола (2 мл, 0,01 моля), (6-бромгексилокси)(трет-бутил)диметилсилан (7,1 мл, 0,02 моля), тетрабутиламонійброміду (0,24 г, 0,0007 моля) і гідроксиду натрію (32 % мас./об., 9,5 мл) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 15, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю гексан / етилацетат 10:1.

МСНР (m/z): 381(M+1)⁺.

Проміжний продукт 23-3-[(6-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-гексил)окси]пропан-1-ол.

Отримували у вигляді безбарвного масла (95 %) з 14,14,15,15-тетраметил-1-феніл-2,6,13-триокса-14-силагексадекану (проміжний продукт 22; 3,3 г, 0,008 моля) і палладія на деревному вугіллі (10 %, 0,3 г) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 16, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю гексан / етилацетат 7/1.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 0,01 (s, 6 H) 0,85 (s, 9 H) 1,26-1,35 (m, 4 H) 1,42-1,59 (m, 4 H) 1,80 (d, J=5,49 Гц, 2 H) 3,38 (t, J=6,59 Гц, 2 H) 3,52-3,61 (m, 4 H) 3,69-3,78 (m, 2 H)

Проміжний продукт 24-3-[(6-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-гексил)окси]пропілметансульфонат.

Отримували у вигляді масла (94 %) з 3-[(6-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]гексил)окси]пропан-1-ола (проміжний продукт 23; 1 г, 0,003 моля), триетиламін (1,7 мл, 0,01 моля) і метансульфонілхлориду (0,29 мл, 0,003 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 10, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю гексан / етилацетат (от 100 % до 50 %).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ част./млн 0,01 (s, 6 H) 0,85 (br. s., 9 H) 1,31 (br. s., 4 H) 1,43-1,59 (m, 4 H) 1,97 (br. s., 2 H) 2,98 (s, 3 H) 3,38 (br. s., 3 H) 3,48 (br. s., 2 H) 3,57 (br. s., 2 H) 4,31 (br. s., 2 H).

Проміжний продукт 25 - транс-4-[[3-[(6-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]гексил)окси]пропіл](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді коричневого масла (52 %) з 3-[(6-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]гексил)окси]пропілметансульфонату (проміжний продукт 24; 0,74 г, 0,001 моля), транс-4-(метиламіно)-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5, 0,76 г, 0,002 моля) і триетиламіну (0,6 мл, 0,004 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 6, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю хлороформ / метанол 20/1.

МСНР (m/z): 624(M+1)⁺.

Проміжний продукт 26 - транс-4-[[3-[(6-Гідроксигексил)окси]пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді коричневої твердої речовини (98 %) з транс-4-[[3-[(6-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-гексил)окси]пропіл](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 25; 0,7 г, 0,001 моля) і хлористоводневої кислоти (1М, 4,3 мл) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 19, отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 510(M+1)⁺.

Проміжний продукт 27 - транс-4-{Метил[3-[(6-[(метилсульфоніл)-окси]гексил)окси]пропіл]аміно}циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді масла (78 %) з транс-4-[[3-[(6-гідроксигексил)окси]пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 26; 0,57 г, 0,001 моля), триетиламіну (0,22 мл, 0,0012 моля) і метансульфонілхлориду (0,1 мл, 0,001 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 10, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ / метанол 20/1.

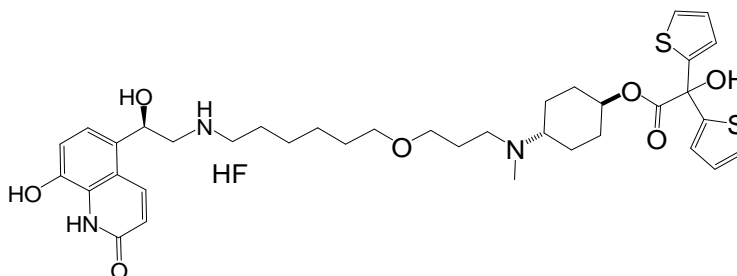
МСНР (m/z): 588(M+1)⁺.

Проміжний продукт 28 - транс-4-[[[(13R)-13-(8-Гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-15,15,16,16-тетраметил-4,14-діокса-11-аза-15-силапентадец-1-іл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді коричневого масла (10 %) з транс-4-{метил[3-[(6-[(метилсульфоніл)окси]гексил)окси]-пропіл]аміно}циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 27; 0,5 г, 0,83 моля), 5-((1R)-2-аміно-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-ону (отримували відповідно до синтезу 8 у US20060035931) (0,27 г, 0,83 моля) і бікарбонату натрію (0,09 г, 1,15 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 7, отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткової обробки.

МСНР (m/z): 827(M+1)⁺.

Приклад 5 - транс-4-[[3-[(6-[(2R)-2-Гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-етил]аміно}гексил)окси]пропіл](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетатгідрофторид.



Отримували у вигляді твердої речовини (16 %) з транс-4-[[[(13R)-13-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-15,15,16,16-тетраметил-4,14-діокса-11-аза-15-силапентадец-1-іл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 28; 0,35 г, 0,09 моля) і триетиламіногідрофториду (0,46 мл, 2,82 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2).

МСНР (m/z): 712(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,27 (br. s., 4 H) 1,36 (br. s., 2 H) 1,41-1,61 (m, 4 H) 1,69 (br. s., 4 H) 1,91 (br. s., 4 H) 2,12 (s, 3 H) 2,38 (br. s., 2 H) 2,64 (br. s., 3 H) 2,78 (br. s., 2 H) 3,21-3,30 (m, 4 H) 4,69 (br. s., 1 H) 5,10 (br. s., 1 H) 6,52 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,92 (d, J=8,24 Гц, 1 H) 6,97 (dd, J=5,08, 3,71 Гц, 2 H) 7,07 (dd, J=3,57, 1,37 Гц, 2 H) 7,07-7,10 (m, 1 H) 7,46 (dd, J=5,08, 1,24 Гц, 2 H) 8,17 (d, J=10,16 Гц, 1 H)

Проміжний продукт 29 - транс-4-[[3-(4-Формілфенокси)пропіл]- (метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді жовтого масла (66 %) з 4-(3-бромпропокси)бензальдегіду (отримували відповідно до прикладу 53 у WO2008096127) (0,25 г, 0,001 моля), транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (проміжний продукт 5; 0,25 г, 0,0007 моля) і триетиламін (0,19 мл, 0,001 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 6, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ / метанол 50/1.

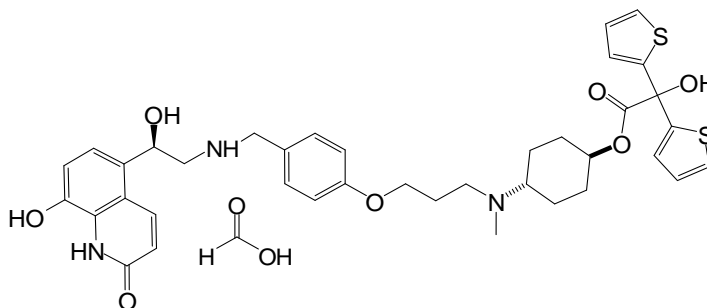
МСНР (m/z): 514(M+1)⁺.

Проміжний продукт 30 - транс-4-[[3-[4-(((2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил]фенокси]пропіл](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат

До розчину транс-4-[[3-(4-формілфенокси)пропіл](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 29; 25 мг, 0,05 моля) в тетрагідрофурані (0,7 мл) додавали (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамініацетат (отримували відповідно до синтезу 8 у US20060035931) (24 мг, 0,06 моля). Суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °С протягом 6 г. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і триацетоксіборогідриду натрію (32 мг, 0,15 моля) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. У посудину з реакційною сумішшю додавали 4 % розчин бікарбонату натрію (2 мл) (pH=8) і неочищену речовину екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили, фільтрували та розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді масла (99 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 833(M+1)⁺.

Приклад 6 - транс-4-[[3-[4-(((2R)-2-Гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-етил]аміно)метил]фенокси]пропіл](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат-форміат (1:1)



Отримували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (54 %) з транс-4-[[3-[4-(((2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)-метил]фенокси]-пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 30; 0,21 г, 0,21 моля) і триетиламінітригідрофториду (0,12 мл, 0,77 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 1).

МСНР (m/z): 718(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,37 (br. s., 4 H) 1,61-2,01 (m, 6 H) 2,17 (s, 3 H) 2,35-2,45 (m, 2 H) 2,54 (br. s., 1 H) 2,72 (br. s., 2 H) 3,77 (br. s., 2 H) 3,96 (br. s., 2 H) 4,69 (br. s., 1 H) 5,11 (br. s., 1 H) 6,48 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,83-6,89 (m, 2 H) 6,92 (d, J=7,97 Гц, 2 H) 6,98 (br. s., 2 H) 7,03-7,12 (m, 3 H) 7,25 (d, J=8,51 Гц, 2 H) 7,46 (d, J=6,32 Гц, 1 H) 8,09 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 8,27 (s, 1 H, НСООН)

Проміжний продукт 31-4-(2-Брометокси)бензальдегід.

До розчину 4-гідроксибензальдегіду (3 г, 0,024 моля) в етанолі (30 мл) додавали карбонат калію (6,6 г, 0,047 моля) і 1,2-диброметан (21 мл, 0,24 моля). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 20 г. Солі відфільтровували і фільтрат концентрували. Неочищену речовину розчиняли в етилацетаті і органічний шар промивали водою, гідроксидом натрію 2 н. і розсоллом, сушили і фільтрували. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді жовто-оранжевої твердої речовини (88 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 230(M+1)⁺.

Проміжний продукт 32 - транс-4-[[2-(4-Формілфенокси)етил]-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат

Отримували у вигляді твердої речовини (60 %) з 4-(2-брометокси)бензальдегіду (проміжний продукт 31; 0,5 г, 0,002 моля), транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5, 0,5 г, 0,001 моля) і триетиламіну (0,39 мл, 0,002 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 6, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю хлороформ / метанол (от 50:1 до 25:1).

МСНР (m/z): 500(M+1)⁺.

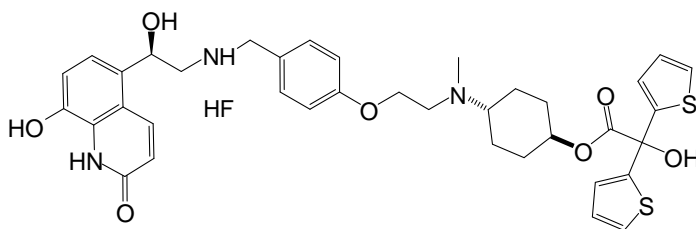
Проміжний продукт 33 - транс-4-[[2-[4-(((2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил]фенокс]етил](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді жовтої твердої речовини (89 %) з транс-4-[[2-(4-формілфенокс]етил](метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 32; 0,39 г, 0,79 моля), (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-етанамінийацетату (отримували відповідно до синтезу 8 у US20060035931) (0,37 г, 0,96 моля) і триацетоксиборогідриду натрію (0,5 г, 2,38 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30, отриману неочищену речовину

використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 819(M+1)⁺.

Приклад 7 - транс-4-[[2-[4-(((2R)-2-Гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил]фенокс]етил](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетатгідрофторид.



Отримували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (44 %) з транс-4-[[2-[4-(((2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил]-фенокс]етил](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 33; 0,6 г, 0,71 моля) і триетиламіногідрофториду (0,36 мл, 2,22 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2).

МСНР (m/z): 705(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,30-1,47 (m, 4 H) 1,74 (br. s., 2 H) 1,93 (br. s., 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,42-2,48 (m, 4 H) 2,76 (br. s., 4 H) 3,84 (s, 1 H) 3,98 (t, J=5,91 Гц, 2 H) 4,71 (br. s., 1 H) 5,17 (br. s., 1 H) 6,49 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,84-6,94 (m, 3 H) 6,98 (dd, J=5,36, 3,98 Гц, 2 H) 7,07 (br. s., 4 H) 7,30 (d, J=8,24 Гц, 2 H) 7,47 (d, J=4,94 Гц, 1 H) 8,12 (d, J=9,89 Гц, 1 H)

Проміжний продукт 34-1-[4-(3-Бромпропокси)феніл]ацетон.

До розчину 1-(4-гідроксифеніл)пропан-2-ону (2,2 г, 0,01 моля) в диметилформаміді (10 мл) додавали 1,3-дибромпропан (7,6 мл, 0,07 моля), карбонат калію (2,3 г, 0,01 моля) і йодид калію (0,7 г, 0,004 моля). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 год. У посудину з реакційною сумішшю додавали воду і неочищену речовину екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили, фільтрували і випарювали насухо. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан / етилацетат (від 100 % до 10 %) і отримували шукану сполуку (54 %).

МСНР (m/z): 272(M+1)⁺.

Проміжний продукт 35 - транс-4-(Метил{3-[4-(2-оксопропіл)фенокс]пропіл]аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді коричнево-жовтого масла (84 %) з 1-[4-(3-бромпропокси)феніл]ацетону (проміжний продукт 34; 1 г, 0,003 моля), транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5, 0,6 г, 0,002 моля) і триетиламіна (0,5 мл, 0,004 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 6, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ / метанол 25:1.

МСНР (m/z): 542(M+1)⁺.

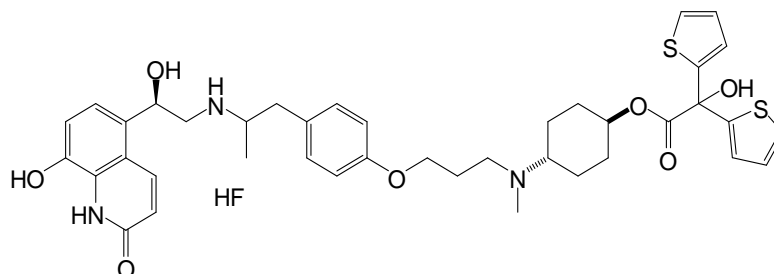
Проміжний продукт 36 - транс-4-[[3-[4-(2-(((2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)пропіл]фенокс]пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді жовтої спіненої речовини (57 %) з транс-4-(метил{3-[4-(2-оксопропіл)фенокс]пропіл]аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 35; 0,4 г, 0,72 моля), (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-етанамінийацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931)

(0,34 г, 0,87 моля) і триацетоксиборогідриду натрію (0,4 г, 1,84 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30, отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 861(M+1)⁺.

- 5 Приклад 8 - транс-4-[[3-[4-(2-[[{(2R)-2-Гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-етил]аміно]пропіл]феноксипропіл](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетатгідрофторид.



10

Отримували у вигляді жовтої спіненої речовини (50 %) з транс-4-[[3-[4-(2-[[{(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)-силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]пропіл]феноксипропіл](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 36; 0,37 г, 0,0002 моля) і триетиламіногідрофториду (1 мл, 0,01 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2) і ліофілізували.

МСНР (m/z): 746(M+1)⁺.

- 15 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 0,96 (br. s., 4 H) 1,36 (br. s., 3 H) 1,61-1,97 (m, 5 H) 2,18 (br. s., 5 H) 2,43 (br. s., 4 H) 2,86 (br. s., 2 H) 3,03 (br. s., 1 H) 3,93 (br. s., 2 H) 4,68 (br. s., 1 H) 5,15 (br. s., 1 H) 6,53 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,81 (br. s., 2 H) 6,86-7,00 (m, 3 H) 7,06 (br. s., 4 H) 7,25 (br. s., 1 H) 7,46 (br. s., 2 H) 8,20 (br. s., 1 H)

Проміжний продукт 37 - Етил-4-аміно-5-хлор-2-метоксибензоат.

- 20 Розчин 4-аміно-5-хлор-2-метоксибензойної кислоти (6,6 г, 0,031 моля) в розчині хлориду водню 1,25 М в етанолі (250 мл, 0,31 моля) перемішували в посудині високого тиску протягом 6 год. при 65 °С. Реакційну суміш підлучували гідроксидом натрію 2 н. і екстрагували метиленхлоридом. Органічний шар промивали водою, сушили і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (78 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 230(M+1)⁺.

- 30 Проміжний продукт 38 - (4-Аміно-5-хлор-2-метоксифеніл)метанол.

- До розчину алюмогідриду літію (0,96 г, 0,025 моля) в тетрагідрофурані (100 мл) при кімнатній температурі по краплях додавали розчин етил-4-аміно-5-хлор-2-метоксibenзоата (проміжний продукт 37; 4,4 г, 0,019 моля) в тетрагідрофурані (25 мл). Потім суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год. Надлишок гідриду розкладали шляхом послідовного додавання 1 мл води, 1 мл 4 н. розчину NaOH і 2 мл води, фільтрували через целіт і промивали етилацетатом. Органічний розчинник випаровували і додавали гексан. Суміш охолоджували при 0 °С протягом 1 год. і потім осад відфільтровували і промивали гексаном. Шукану сполуку отримували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (80 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

- 40 МСНР (m/z): 188(M+1)⁺.

Проміжний продукт 39-4-([трет-Бутил(диметил)силіл]окси)метил-2-хлор-5-метоксианілін.

- До розчину (4-аміно-5-хлор-2-метоксифеніл)метанолу (проміжний продукт 38; 1,5 г, 0,008 моля) в диметилформаміді (35 мл) додавали імідазол (1,7 г, 0,02 моля). Суміш охолоджували до 0 °С і по краплях додавали хлор (ізопропіл) диметилсілан (2,5 г, 0,01 моля). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли і неочищену речовину піддавали розподілу між водою і гексаном, органічний шар промивали водою, 4 % розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушили, фільтрували і випарювали насухо. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан / етилацетат (від 8/1 до 4/1). Шукану сполуку отримували у вигляді жовтої твердої речовини (58 %).

МСНР (m/z): 302(M+1)⁺.

Проміжний продукт 40-N-[4-([трет-Бутил(диметил)силіл]окси)метил-2-хлор-5-метоксифеніл]-акриламід.

До розчину 4-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)метил)-2-хлор-5-метоксианіліну (проміжний продукт 39; 0,2 г, 0,68 моля) в метиленхлориді (2 мл) і діетилізопропіламіном (0,17 мл, 1,02 моля) по краплях додавали розчин акрилоїлхлориду (0,07 мл, 0,91 моля) в метиленхлориді (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш розбавляли метиленхлоридом і промивали 4 % розчином бікарбонату натрію і водою, розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді твердої речовини (94 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 356(M+1)⁺.

Проміжний продукт 41 - транс-4-((3-(4-((трет-Бутил(диметил)силілокси)метил)-2-хлор-5-метоксифеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Суміш N-[4-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]-акриламід (проміжний продукт 40; 0,9 г, 0,002 моля) і транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5; 0,7 г, 0,002 моля) в метиленхлориді (20 мл) перемішували при 75 °С в закритій посудині протягом 64 год. Розчинник випарювали і отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю хлороформ / метанол (від 50/1 до 25/1) і отримували шукану сполуку у вигляді білясто-жовтої твердої речовини (49 %).

МСНР (m/z): 707(M+1)⁺.

Проміжний продукт 42 - транс-4-((3-(2-хлор-4-(Гідроксиметил)-5-метоксифеніламіно)-3-оксопропіл)-(метил)аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

До розчину транс-4-((3-(4-((трет-бутил(диметил)силілокси)метил)-2-хлор-5-метоксифеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (проміжний продукт 41; 0,76 мг, 1,08 моля) в тетрагідрофурані (19 мл) додавали 1М хлористоводневу кислоту (3,25 мл, 3,25 моля). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш нейтралізовували насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю хлороформ / метанол 50/1 та отримували шукану сполуку у вигляді масла (84 %).

МСНР (m/z): 593(M+1)⁺.

Проміжний продукт 43 - транс-4-((3-(2-хлор-4-Форміл-5-метоксифеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)-аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

До розчину транс-4-((3-(2-хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 42; 0,4 г, 0,68 моля) в хлороформі (8,1 мл) порціями додавали оксиду марганцю (IV) (0,62 мг, 7,2 моля). Гетерогенну суміш перемішували при 45 °С протягом 3 г. Суміш фільтрували та розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (88 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

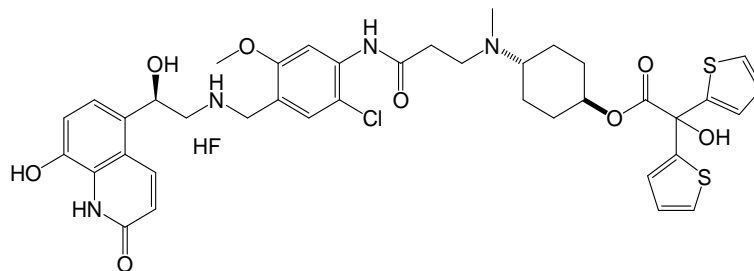
МСНР (m/z): 592(M+1)⁺.

Проміжний продукт 44 - транс-4-((3-(4-(((R)-2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етиламіно)метил)-2-хлор-5-метоксифеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)-аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (84 %) з транс-4-((3-(2-хлор-4-форміл-5-метоксифеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 43; 0,5 г, 0,87 моля), (2R)-2-([трет-бутил(диметил)-силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінійацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (0,5 г, 1,3 моля) і триацетоксиборогидридц натрію (0,66 г, 3,15 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30, отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 910(M+1)⁺.

Приклад 9 - транс-4-((3-(2-Хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етиламіно)метил)-5-метоксифеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид.



Отримували у вигляді білої твердої речовини (19 %) з транс-4-((3-(4-(((R)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил)-2-хлор-5-метоксифеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)-аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 44; 0,89 г, 0,74 моля) і триетиламінотригідрофториду (0,48 мл, 2,98 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2) і ліофілізували.

МСНР (m/z): 796(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,42 (br. s., 4 H) 1,76 (br. s., 2 H) 1,94 (br. s., 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,45-2,50 (m, 1 H) 2,59 (br. s., 2 H) 2,72 (br. s., 4 H) 3,64-3,76 (m, 5 H) 4,69 (br. s., 1 H) 5,06 (br. s., 1 H) 6,48 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,87-6,94 (m, 2 H) 6,97 (dd, J=5,08, 3,71 Гц, 2 H) 7,07 (dd, J=3,71, 1,24 Гц, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,47 (dd, J=5,08, 1,24 Гц, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,12 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 10,67 (s, 1 H)

Проміжний продукт 45 - (4-Аміно-3-хлорфеніл)метанол.

Отримували у вигляді світло-коричневої твердої речовини (76 %) з використанням в якості вихідних речовин наявного в продажу метил-4-аміно-3-хлорбензоату (4 г; 0,021 моля) і алюмогідриду літію (1,09 г; 0,028 моля) в 144 мл тетрагідрофурану за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 38.

МСНР (m/z): 158(M+1)⁺.

Проміжний продукт 46-4-({трет-Бутил(диметил)силіл}окси)метил)-2-хлоранілін.

Отримували у вигляді світло-оранжевого масла (87 %) з використанням в якості вихідних речовин (4-аміно-3-хлорфеніл) метанолу (проміжний продукт 45; 2,72 г, 0,016 моля), 4,94 г (0,033 моля) хлор (трет-бутил)-диметилсилану і 3,35 г (0,049 моля) імідазолу в 68 мл ДМФ і за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 39.

МСНР (m/z): 272(M+1)⁺.

Проміжний продукт 47-N-[4-({трет-Бутил(диметил)силіл}окси)-метил]-2-хлорфеніл]акриламід.

Отримували у вигляді білої кристалічної твердої речовини (77 %) з використанням в якості вихідних речовин 4 - ({трет-бутил (диметил) силіл]-окси} метил)-2-хлораніліні (проміжний продукт 46; 2 г; 7,36 моля), акрилоїлхлориду (0,78 мл; 9,56 моля) і діетілізопропіламіна (1,92 мл, 11,04 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 40.

МСНР (m/z): 326(M+1)⁺.

Проміжний продукт 48 - транс-4-((3-(4-((трет-Бутил(диметил)-силілокси)метил)-2-хлорфеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді бежевої твердої речовини (45 %) з використанням в якості вихідних речовин N-[4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)-метил]-2-хлорфеніл]-акриламід (проміжний продукт 47; 0,56 г, 1,73 моля) і транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5; 0,5 г, 1,42 моля) в 14 мл дихлорметану і за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 41.

МСНР (m/z): 677(M+1)⁺.

Проміжний продукт 49 - транс-4-((3-(2-хлор-4-(Гідроксиметил)-феніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді бежевої спіненої речовини (91 %) з використанням в якості вихідних речовин транс-4-((3-(4-((трет-бутил(диметил)-силілокси)метил)-2-хлорфеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 48; 433 мг, 0,64 моля) і 1М хлористоводневої кислоти (1,9 мл; 1,9 моля) в тетрагідрофурані (12 мл) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 42.

МСНР (m/z): 563(M+1)⁺.

Проміжний продукт 50 - транс-4-((3-(2-хлор-4-Формілфеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді світло-коричневого масла (94 %) з використанням в якості вихідних речовин транс-4-((3-(2-хлор-4-(гідроксиметил)феніламіно)-3-

оксопропіл)(метил)аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (проміжний продукт 49; 0,06 г, 0,11 моля) і оксиду марганцю(IV) (0,098 мг, 1,13 моля) в хлороформі (1,4 мл) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 43.

МСНР (m/z): 561(M+1)⁺.

5 Проміжний продукт 51 - транс-4-((3-(4-(((R)-2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етиламіно)метил)-2-хлорфеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)-аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді білої твердої речовини (65 %) з використанням в якості вихідних речовин

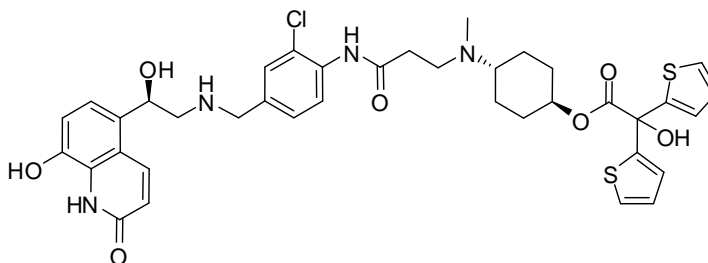
10 транс-4-((3-(2-хлор-4-формілфеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 50; 54 мг, 0,10 моля), (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)-силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінийацетату (отримували відповідно до синтезу 8 у US20060035931) (57 мг, 0,14 моля) і триацетоксиборогідриду натрію (77 мг, 0,35 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з

15 оберненою фазою (від CHCl₃ до CHCl₃/MeOH 95:5).

МСНР (m/z): 879(M+1)⁺.

Приклад 10 - транс-4-((3-(2-Хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етиламіно)метил)феніламіно)-3-оксопропіл)(метил)-аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид

20



Отримували у вигляді майже білої твердої речовини (20 %) з транс-4-((3-(4-(((R)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етиламіно)метил)-2-хлорфеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату

25 (проміжний продукт 50; 55 мг, 0,06 моля) і триетиламінтригідрофториду (0,04 мл, 0,25 моля) в 3 мл ТГФ за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2) і ліофілізували.

МСНР (m/z): 765(M+1)⁺.

30 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,42 (br. s., 4 H) 1,80 (br. s., 2 H) 1,94 (br. s., 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,45-2,50 (m, 1 H) 2,59 (br. s., 2 H) 2,76 (br. s., 4 H) 3,64-3,76 (m, 2 H) 4,69 (br. s., 1 H) 5,31 (br. s., 1 H) 6,54 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,92-6,97 (m, 2 H) 6,98-7,12 (m, 5 H) 7,25 (s, 1 H) 7,44 (dd, J=5,08, 1,24 Гц, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 9,08 (br.s., 1 H) 10,47 (s, 1 H)

Проміжний продукт 52-5-Хлор-4-гідрокси-2-метоксибензойна кислота.

35 До суспензії 4-аміно-5-хлор-2-метоксибензойної кислоти (25 г; 0,12 моля) в 125 мл води додавали тетрафторборну кислоту (40,5 мл 48 % водного розчину). Потім білий осад на фільтрі охолоджували до 0 °C і по краплях додавали NaNO₂ (9,41 г в 75 мл H₂O) і суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хв. Білий осад збирали фільтруванням. Сіль діазонію суспендували в крижаній АсОН (1250 мл) і отриману суспензію перемішували при 100 °C

40 протягом 1 год. (вона перетворювалася в коричневий розчин). Її витримували при КТ протягом ще 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і коричневий маслоподібний залишок суспендованих в розсолі (1250 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 400 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали при зниженому тиску і отримували коричневе масло. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою

45 фазою (від Et₂O/EtOH 0/100 до 40/60) давало 3,0 г (13 %) червоної твердої речовини.

МСНР (m/z): 203(M+1)⁺.

Проміжний продукт 53 - Метил-5-хлор-4-гідрокси-2-метоксибензоат.

До розчину 5-хлор-4-гідрокси-2-метоксибензойної кислоти (проміжний продукт 52; 4,17 г; 13,69 моля) в 123 мл безводного метанолу додавали 2,2 мл ацетилхлориду. Розчин перемішували при 60 °C в атмосфері азоту протягом 18 г. Розчин випарювали при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Cl₂CH₂/EtOAc від 100/0 до 80/20), і отримували 2,2 г (75 %) червоної твердої речовини.

МСНР (m/z): 217(M+1)⁺.

Проміжний продукт 54-2-Хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифенол.

Розчин метил-5-хлор-4-гідрокси-2-метоксибензоату (проміжний продукт 53; 204 мг; 0,94 моля) в 4,6 мл безводного ТГФ перемішували при зовнішньому охолодженні в бані з води з льодом. По краплях додавали розчин 1М LiAlH₄ в ТГФ (1,9 мл; 1,9 моля). Через 5 хв зовнішню баню видаляли і перемішування продовжували протягом ще 3 год. при зовнішньому охолодженні додавали 0,072 мл води, потім 0,072 мл 4 н. розчину NaOH і ще 0,144 мл води. Після фільтрування осад на фільтрі ретельно промивали за допомогою ТГФ і фільтрати концентрували і отримували шукану сполуку з 34 % вихід.

МСНР (m/z): 189(M+1)⁺.

Проміжний продукт 55 - [4-(3-Бромпропокси)-5-хлор-2-метоксифеніл]метанол.

Суміш 2-хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифенолу (проміжний продукт 54; 0,5 г, 2,61 моля), 1,3-дибромпропану (1,61 мл; 15,71 моля) і карбонату калію (737 мг; 5,23 моля) в 12 мл ацетону нагрівали при 75 °С в герметичному посуді і перемішували протягом 16 год. Тверді речовини відфільтровували і промивали ацетоном і об'єднані фільтрати концентрували досуха і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (гексан / EtOAc від 0 до 40 %), і отримували шукану сполуку (80 %) у вигляді світло-жовтої масла.

МСНР (m/z): 309(M+1)⁺.

Проміжний продукт 56 - транс-4-[[3-[2-Хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифенокси]пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Суміш [4-(3-бромпропокси)-5-хлор-2-метоксифеніл]метанолу (проміжний продукт 55; 386 мг; 1,25 моля), транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5; 438 мг, 1,25 моля) і триетиламіну 0,345 мл; 2,49 моля) в 12 мл ацетонітрилу и 8,7 мл ТГФ перемішували при 70 °С протягом 16 год. Додавали додаткову кількість проміжного продукту 5 (219 мг; 0,62 % моля) і нагрівання продовжували протягом 24 год. Розчинник випарювали у вакуумі і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (гексан / EtOAc від 0 до 40 %) і отримували шукану сполуку (80 %) у вигляді світло-жовтого масла.

МСНР (m/z): 309(M+1)⁺.

Проміжний продукт 57 - транс-4-[[3-(2-Хлор-4-форміл-5-метоксифенокси)пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат

Суміш транс-4-[[3-[2-хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифенокси]пропіл]-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 56; 418 мг, 0,70 моля) і оксида марганцю(IV) (755 мг; 7,38 моля) в 9 мл хлороформу перемішували при 45 °С протягом 3 год. Тверді речовини відфільтровували і промивали хлороформом і фільтрат концентрували досуха і отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла (97 %).

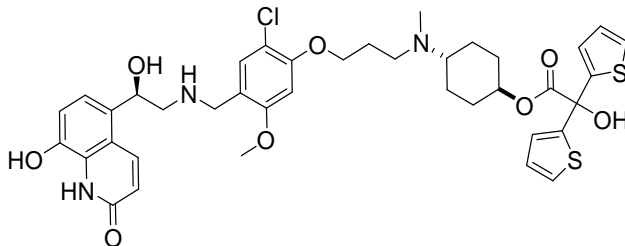
МСНР (m/z): 307(M+1)⁺.

Проміжний продукт 58 - транс-4-[[3-[4-(((2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил]-2-хлор-5-метоксифенокси]пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді безбарвного масла (73 %) з транс-4-[[3-(2-хлор-4-форміл-5-метоксифенокси)пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 57; 401 мг; 0,69 моля), (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)-силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінійацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (346 мг, 0,88 моля) і триацетоксиборогідриду натрію (557 мг, 2,50 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (от CHCl₃ до CHCl₃/MeOH 95:5).

МСНР (m/z): 896(M+1)⁺.

Приклад 11 - транс-4-[[3-[2-Хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил)-5-метоксифенокси]пропіл]-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид.



Отримували у вигляді майже білої твердої речовини (72 %) з транс-4-[[3-[4-(((2R)-2-[[трет-

бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}-метил)-2-хлор-5-метоксифенокси]-пропіл}(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 58; 59 мг, 0,06 моля) і триетиламінтригідрофториду (0,04 мл, 0,28 моля) в 3 мл ТГФ за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою

5 препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2) і ліофілізували.

МСНР (m/z): 782(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,36 (m., 4H); 1,70 (b.s., 2H); 1,82 (m., 2H); 1,89 (b.s.; 2H); 2,17 (s., 3H); 2,37 (b.s., 1H); 2,54 (m., 2H); 2,63 (m., 2H); 3,17 (b.s., 1H); 3,52 (m., 2H); 3,76 (s., 3H); 4,09 (t., 2H); 4,68 (b.s., 1H); 5,01 (m., 1H); 6,47 (d., 1H); 6,7 (s., 1H); 6,90 (d., 1H); 6,93-7,09

10 (c.s., 5H); 7,24 (s., 1H); 7,46 (d., 1H); 8,11 (d., 1H).

Проміжний продукт 59 - трет-Бутил[(5-хлор-4-ізоціанато-2-метоксibenзил)окси]диметилсілан.

Розчин 4-({трет-бутил(диметил)силіл]окси}метил)-2-хлор-5-метоксианіліну (проміжний продукт 39; 300 мг, 1 моля) в 4 мл дихлорметану охолоджували зовні в бані з льодом і в цей час по краплях додавали розчин тріфосгена (108 мг; 0,36 моля) в 5 мл дихлорметан. Повільно додавали тріетіламін (0,28 мл; 2,01 моля) і систему перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Потім половину розчинника випарювали у вакуумі та додавали 25 мл пентану. Білий осад сечовин відфільтровували і фільтрат випарювали насухо і отримували 311 мг

20 проміжний продукт 60 транс-4-[(2-Гідроксиетил)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Суміш транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5; 300 мг; 0,85 моля), 2-брометанола (0,145 мл; 2,05 моля) і триетиламіну (0,36 мл; 2,58 моля) в 4,5 мл ацетонітрилу і 3,5 мл ТГФ перемішували при 80 °С в герметичній посудині протягом 16

25 год. Додавали додаткові кількості брометанола (0,145 мл; 2,05 моля), триетиламіну (0,36 мл; 2,58 моля), ацетонітрилу (3,5 мл) і ТГФ (3, 5 мл) і перемішування і нагрівання продовжували протягом ще 24 год. Розчини випарювали насухо, розчиняли в дихлорметані, промивали розсоллом, сушили і концентрували. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (СІЗСН/МеОН від 1:0 до 9:1) давала 76 % шуканого продукту у вигляді безбарвного

30 масла.

МСНР (m/z): 396(M+1)⁺.

Проміжний продукт 61 - транс-4-{{2-[[4-({трет-Бутил(диметил)силіл]окси}метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл-окси]етил}(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат

Розчин транс-4-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (проміжний продукт 60; 290,6 мг; 0,73 моля) в 5 мл ТГФ при перемішуванні при кімнатній температурі по краплях додавали до розчину трет-бутил[(5-хлор-4-ізоціанато-2-метоксibenзил)окси]диметилсілана (проміжний продукт 59; 311 мг; 0,87 моля) в 5 мл ТГФ. Додавали триетиламін (0,228 мл; 1,31 моля) і перемішування продовжували протягом 16 год. при 60 °С і протягом ще 4 год. при 80 °С. Розчини концентрували і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (СН₂СІ₂/ізопропанол від 10:0 до 9:1) і отримували 66 % шуканої сполуки.

40 МСНР (m/z): 723(M+1)⁺.

Проміжний продукт 62 - транс-4-{{2-[[2-Хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил}(метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

45 До розчину транс-4-{{2-[[4-({трет-бутил(диметил)силіл]окси}метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил}(метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 61; 315 мг; 0,44 моля) в 6 мл ТГФ додавали 1,31 мл (1,31 моля) 1М водного розчину НСІ і систему перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год. Розчини підлужували 4 % водним розчином гідрокарбоната натрію і тричі екстрагували етилацетатом.

50 Органічні екстракти промивали розсоллом, сушили і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (СН₂СІ₂/ізопропанол від 10:0 до 9:1) і отримували 78 % шуканої сполуки.

МСНР (m/z): 609(M+1)⁺.

Проміжний продукт 63 - транс-4-[[2-({[2-Хлор-4-форміл-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил}(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

55 Транс-4-{{2-[[2-хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил}(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (проміжний продукт 62; 200 мг; 0,33 моля) розчиняли в 8 мл дихлорметану і перемішували при кімнатній температурі в інертній атмосфері. 3 Порціями додавали реагент Десса-Мартіна (170 мг; 0,40 моля) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Додавали дихлорметан (15 мл), розчин промивали 4 %

60

водним розчином бікарбонату натрію і енергійно перемішували протягом 1 год. Тверду речовину відфільтровували та органічну фазу фільтрату промивали розсоллом, сушили і концентрували і отримували 197 міліграм шуканої сполуки, достатньо чистої для використання на наступній стадії.

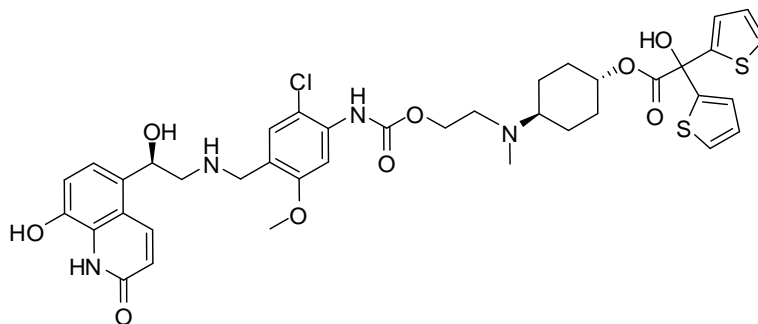
5 МСНР (m/z): 607(M+1)⁺.

Проміжний продукт 64 - транс-4-[[2-[[[4-[[[(2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]2-2(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил]-2-хлор-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил]-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

10 Розчин транс-4-[[2-[[[2-хлор-4-форміл-5-метоксифеніл]аміно]-карбоніл]окси]етил]-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 63; 195 мг; 0,28 моля) и (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)-силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамініацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (119 мг, 0,36 моля) в 5 мл ТГФ перемішували при 65 °С протягом 20 г. Після охолодження реакційної суміші в бані з льодом порціями додавали триацетоксиборогідриду натрію (195 мг; 0,92 моля). Перемішування продовжували протягом 15 хв при 5 °С і протягом 45 хв при кімнатній температурі. Розчини концентрували до половини об'єму і додавали 15 мл води і 15 мл 4 % водного розчину бікарбонату натрію. Суміш тричі екстрагували етилацетатом, промивали розсоллом, сушили і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (CHCl₃/ізопропанол від 10:0 до 9:1) і отримували 47 % шуканої сполуки.

20 МСНР (m/z): 925(M+1)⁺.

Приклад 12 - транс-4-[[2-[[[2-Хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил]-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил]-(метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид.



30 До розчину транс-4-[[2-[[[4-[[[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]2-2(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил]-2-хлор-5-метоксифеніл]аміно}-карбоніл]окси]етил]-(метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 63; 125 мг; 0,14 моля) в 5 мл ТГФ додавали триетиламіногідрофториду (0,04 мл, 0,28 моля). Після перемішування протягом 20 год. рідкий шар відкидали і залишок перемішували ще з 5 мл ТГФ протягом 1 год. і відкидали. Потім додавали ацетонітрил (15 мл) і перемішування продовжували протягом 1 год. Тверду речовину відфільтровували і промивали ацетонітрилом і діізопропіловим ефіром. Отримували чисту шукану сполуку (67 %).

35 МСНР (m/z): 811(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,06 (d., J=6 Гц, 2H); 1,39 (m., 3H); 1,75 (m., 2H); 1,93 (m., 2H); 2,24 (s., 3H); 2,44 (b.s., 1H); 2,67 (m., 2H); 2,76 (m., 2H); 3,78 (m., 5H); 4,13 (m., 2H); 4,72 (b.s., 1H); 5,14 (t., 1H); 6,52 (d., J=12 Гц, 1H); 6,90-7,03 (m., 3H); 7,09 (m., 3H); 7,23 (s., 1H); 7,28 (b.s., 1H); 7,40 (s., 1H); 7,49 (d., J=6 Гц, 1H); 8,15 (d., J=12 Гц, 1H); 9,01 (s., 1H); 10,39 (b.s., 1H).

Проміжний продукт 65-N, N-Дибензил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-амін дибензил(1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-іл)амін.

45 До розчину 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ону (25 г, 0,16 моля) в 1,2-дихлоретану (396 мл) в атмосфері азоту додавали дибензиламін (32,3 мл, 0,16 моля) і отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Потім порціями додавали триацетоксиборогідриду натрію (55,4 г, 0,25 моля) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали суміш бікарбонату і дихлорметан (1:1) і її примушували протягом 30 хв, потім органічну фазу екстрагували і промивали бікарбонатом і розсоллом, сушили, фільтрували і органічний розчинник випарювали при зниженому тиску. Отримане масло облягали гексаном і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (80 %), що

використовували на наступній стадії без додаткової обробки.

MSHR (m/z): 338 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 66-4-(Дибензиламіно)циклогексанон

N, N-Дибензил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-амін дибензил(1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-іл)-амін (проміжний продукт 65; 43,6 г, 0,13 моля) суспендували в хлористоводневій кислоті (35 %, 49,4 мл, 0,59 моля), отриману суміш перемішували при 100 °C протягом 8 год. Суміш охолоджували льодом з водою і підлужували до pH ~ 8 карбонатом калію, потім екстрагували хлороформом. Органічний шар випарювали насухо і отримували масло, що очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні за допомогою гексан: етилацетат (від 98/2 до 90/10) і отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (72 %).

MSHR (m/z): 294 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 67 - транс-4-(Дибензиламіно)-1-метилциклогексанол.

До розчину 4-(дибензиламіно) циклогексанону (проміжний продукт 66; 10 г, 32 моля) в безводному тетрагідрофурані в атмосфері аргону при -78 °C повільно додавали 1,6 М розчин метиллітію в діетиловому ефірі (30 мл, 48 моля) і отриману суміш перемішували при -78 °C протягом 4 г. Потім додавали насичений розчин хлориду амонію і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Органічний розчинник випарювали і отриману неочищену речовину обробляли водою і хлороформом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали і отримували масло, що очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан: етилацетат (від 0 % гексану до 31 % етилацетату) і отримували дві різні фракції. Перша відповідала цис-продукту і друга транс-продукту у вигляді білої твердої речовини, що було шуканою сполукою (55 %).

MSHR (m/z): 310 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 68 - транс-4-Аміно-1-метилциклогексанол.

До розчину транс-4-(дибензиламіно)-1-метилциклогексанолу (проміжний продукт 67; 5,7 г, 17,68 моля) в безводному етанолі (125 мл) в атмосфері азоту додавали гідроксид палладію (1,7 г, 2,44 моля). Реакційну суміш енергійно перемішували в атмосфері водню протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через целіт і промивали етанолу. Розчинник випарювали при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (98 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

MSHR (m/z): 130 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 69 - трет-бутил-(транс-4-Гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат.

До суспензії транс-4-аміно-1-метилциклогексанолу (проміжний продукт 68; 2,3 г, 18,27 моля) в ацетонітрилі (33 мл) в атмосфері аргону додавали ди-трет-бутилкарбонат (4,3 г, 20,11 моля). Суміш енергійно перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Осад відфільтровували і промивали сумішшю гексан: етилацетат (3:1) і отримували тверду речовину, що очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан: етилацетат (від 0 % до 100 % етилацетату). Шукану сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (90 %).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)

Проміжний продукт 70 - транс-1-Метил-4-(метиламіно)-циклогексанол.

трет-Бутил-(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат (проміжний продукт 69; 3,6 г, 16,09 моля) при кімнатній температурі додавали до суспензії алюмогідріда літію (3,1 г, 82,21 моля) в безводному тетрагідрофуран. Потім суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і надлишок гідриду розкладали і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували масло, що твердне. Шукану сполуку отримували у вигляді твердої речовини (98 %).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)

Проміжний продукт 71 - трет-Бутил-(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метилкарбамат.

Отримували у вигляді білої твердої речовини (78 %) з транс-1-метил-4-(метиламіно)циклогексанолу (проміжний продукт 70; 2,5 г, 17,4 моля) і ди-трет-бутилкарбонату (4,1 г, 19,2 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 69 (тривалість реакції: 2 г), потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ/метанол (1:1).

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)

Проміжний продукт 72 - транс-4-[(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)-аміно]-1-метилциклогексанолацетат.

До розчину 2-оксо-2-(тиофен-2-іл) оцтової кислоти (2,13 г, 13,64 моля) в хлороформі, стабілізувати аміленом (25 мл) і двома краплями безводного диметилформамід, при низькій температурі за краплю додавали розчин оксалілхлориду (1,78 мл, 20,47 моля) в суміші

хлороформ / амілени. Суміш перемішували протягом 15 хв при низькій температурі і протягом 2 год. при кімнатній температурі. Суміш випарювали насухо і отриману неочищену речовину розчиняли в безводному метиленхлориді (21 мл) і за при низькій температурі краплях додавали до розчину трет-бутил-(транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)метилкарбамату (проміжний продукт 71; 2,77 г, 11,3 моля) в безводному метиленхлориді (25 мл) і триетиламіні (3,9 мл, 28,42 моля). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену речовину піддавали розподілу між водою і метиленхлоридом і органічний шар промивали 4 % розчином бікарбонату і водою, фільтрували і випарювали насухо і отримували коричневе масло, що очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні за допомогою гексан: етилацетат (1:1). Шукану сполуку отримували у вигляді оранжевого масла (62 %).

МСНР (m/z): 382(M+1)⁺.

Проміжний продукт 73 - транс-4-[(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)-аміно]-1-метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

До суспензії магнію (0,21 г, 8,64 моля) в безводному тетрагідрофурані (14,7 мл) в атмосфері аргону за краплю додавали 20 % розчин 2-бромтіофену (0,83 мл, 8,57 моля) в безводному тетрагідрофурані (9,8 мл), через кілька хвилин за краплю додавали залишок розчину 2-бромтіофена. Суміш перемішували при 75 °С протягом 1 год. і потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і при низькій температурі по краплях додавали до розчину транс-4-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]-1-метилциклогексикоксо(2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 72; 2,65 г, 6,6 моля) в безводному тетрагідрофурані (18,4 мл). Після завершення додавання суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі і протягом 1 год. кип'ятили зі зворотним холодильником. Неочищену реакційну суміш охолоджували і додавали насичений розчин хлориду амонію, потім неочищену речовину екстрагували ефіром і органічний шар промивали розсоллом, сушили і фільтрували. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували неочищену речовину, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан: етилацетат (1:1). Шукану сполуку отримували у вигляді оранжевого масла (92 %).

МСНР (m/z): 466(M+1)⁺.

Проміжний продукт 74 - транс-1-метил-4-(Метиламіно)-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді твердої речовини з транс-4-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]-1-метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 73; 0,18 г, 0,39 моля) і 4М розчину хлориду водню в діоксані (0,49 мл, 1,96 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 5. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ / метанол (1:1).

МСНР (m/z): 366(M+1)⁺.

Проміжний продукт 75 - транс-4-[(3-[(4-[(трет-Бутил(диметил)силіл)окси]метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]-аміно)-3-оксопропіл](метил)аміно]-1-метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді жовтого масла (69 %) з транс-1-метил-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 74; 92 мг, 0,24 моля) і N-[4-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]акриламід (проміжний продукт 40; 104 мг, 0,29 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 41. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ / гексан (1:1).

МСНР (m/z): 722(M+1)⁺.

Проміжний продукт 76 - транс-4-[(3-[(2-Хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл]аміно)-3-оксопропіл]-аміно)-1-метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді безбарвного масла (73 %) з транс-4-[(3-[(4-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]аміно)-3-оксопропіл]-аміно)-1-метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 75; 119 мг, 0,16 моля) і 1М розчину хлористоводневої кислоти (0,49 мл, 0,5 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 42. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ / метанол (15:1).

МСНР (m/z): 608(M+1)⁺.

Проміжний продукт 77 - транс-4-[(3-[(2-Хлор-4-форміл-5-метоксифеніл)аміно]-3-оксопропіл)-аміно)-1-метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді безбарвного масла (97 %) з транс-4-[(3-[(2-хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл]аміно)-3-оксопропіл)-аміно)-1-метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 76; 432 мг, 0,7 моля) і оксиду марганцю(IV) (754 мг, 7,37

моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 43. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без очищення.

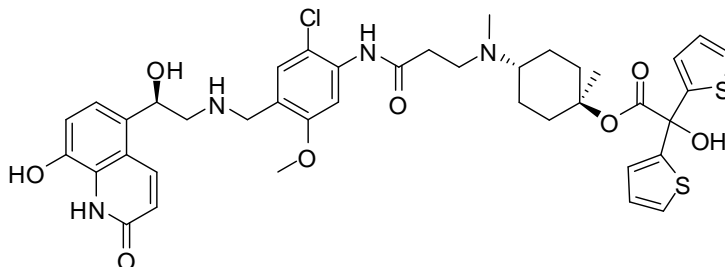
МСНР (m/z): 606(M+1)⁺.

Проміжний продукт 78 - транс-4-[(3-[(4-((2R)-2-{трет-Бутил(диметил)силіл)окси}-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно}метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл)-(метил)аміно]-1-метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді безбарвного масла (85 %) з транс-4-[(3-[(2-хлор-4-форміл-5-метоксифеніл)аміно]-3-оксопропіл)-(метил)аміно]-1-метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 77, 0,4 г, 0,67 моля), (2R)-2-{трет-бутил(диметил)силіл)окси}-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінийацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (0,4 г, 1,01 моля) і триацетоксиборогідриду натрію (0,54 г, 2,41 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30, Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю хлороформ / метанол (10:1).

МСНР (m/z): 924(M+1)⁺.

Приклад 13 - транс-4-[(3-[(2-Хлор-4-((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно}метил)-5-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл)-(метил)аміно]-1-метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.



Отримували у вигляді безбарвного масла (62 %) з транс-4-[(3-[(4-((2R)-2-{трет-бутил(диметил)силіл)окси}-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно}метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл)-(метил)аміно]-1-метилциклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 78, 0,43 г, 0,46 моля) і триетиламінтригідрофториду (0,32 мл, 1,98 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2).

МСНР (m/z): 809(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,45 (br. s., 11 H) 1,70 (t., 3 H) 1,96 (br. s., 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45-2,50 (b.s., 3 H) 2,63-2,77 (m., 5 H) 3,63-3,70 (m, 4 H) 4,11 (m, 1H) 5,02 (m, 1 H) 5,34 (br. s., 1 H) 6,47 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,89 (m, 2 H) 6,97 (dd, J=5,08, 3,71 Гц, 2 H) 7,07 (dd, J=3,71, 1,24 Гц, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,45 (dd, J=5 Гц, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 8,12 (d, J=9 Гц, 1 H) 10,36 (b.s, 2 H)

Проміжний продукт 79-N-[4-(Гідроксиметил)феніл]акриламід.

Отримували у вигляді твердої речовини (82 %) з (4-амінофеніл)метанолу (0,5 г, 4,06 моля), акрилоїлхлориду (0,3 мл, 4,06 моля) і діетилізопропіламіну (1,4 мл, 8,1 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 40. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 178(M+1)⁺.

Проміжний продукт 80 - транс-4-[(3-[(4-(Гідроксиметил)феніл]-аміно)-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

До розчину N-[4-(гідроксиметил)феніл]акриламід (проміжний продукт 79; 0,3 г, 1,7 моля) в тетрагідрофурані (6 мл) додавали транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (проміжний продукт 5; 0,5 г, 1,42 моля). Суміш поміщали в герметизований посуд і перемішували протягом 4 днів при 75 °С. Розчинник видаляли при зниженому тиску і отриману неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2) і отримували шукану сполуку (34 %).

МСНР (m/z): 529(M+1)⁺.

Проміжний продукт 81 - транс-4-[(3-[(4-Формілфеніл)аміно]-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді масла (96 %) з транс-4-[(3-[(4-(гідроксиметил)-феніл]аміно)-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 80; 0,25 г, 0,47 моля) і оксиду марганцю(IV) (0,4 г, 4,7 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 43. Отриману неочищену речовину використовували на наступній

стадії без додаткового очищення.

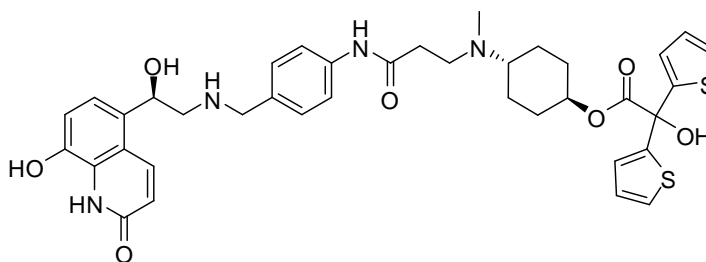
МСНР (m/z): 527(M+1)⁺.

Проміжний продукт 82 - транс-4-[(3-[(4-((2R)-2-{трет-Бутил(диметил)силіл)окси}-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно}метил)феніл)аміно]-3-оксопропіл)(метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат

Отримували у вигляді спіненої речовини (31 %) з транс-4-[(3-[(4-формілфеніл)аміно]-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 81; 0,24 г, 0,46 моля), (2R)-2-{трет-бутил(диметил)силіл)окси}-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінійацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (0,2 г, 0,68 моля) і триацетоксиборогідриду натрію (0,34 г, 1,64 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30, отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі.

МСНР (m/z): 846(M+1)⁺.

Приклад 14 - транс-4-[(3-[(4-((2R)-2-Гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-етил)аміно}метил)феніл)аміно]-3-оксопропіл)(метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетатгідрофторид (1:2)



Отримували у вигляді безбарвного масла (82 %) з транс-4-[(3-[(4-((2R)-2-{трет-бутил(диметил)силіл)окси}-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно}-метил)феніл)аміно]-3-оксопропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (проміжний продукт 82, 0,12 г, 0,14 моля) і триетиламінітригідрофторида (0,07 мл, 0,43 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2).

МСНР (m/z): 731(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,34-1,46 (br. s., 4 H) 1,76 (m, 1 H) 1,94 (br. s., 2 H) 2,27 (br. s., 3 H) 2,48-2,52 (b.s. 5H) 2,72 – 2,92 (m, 2 H) 4,71 (m., 1 H) 5,26 (br. s., 1 H) 6,52 (d, J=9 Гц, 1H) 6,91-7,00 (m., 3H) 7,05.-7,11 (m.,3 H) 7,27 (s. 1H) 7,36 – 7,42 (m, 2 H) 7,47 (d, J=6 Гц, 1 H) 7,57 (d, J=9 Гц, 1 H) 8,10 (dd, J=5,08, 1,24 Гц, 1 H) 10,15 (br.s., 1 H) 10,44 (s, 1 H)

Проміжний продукт 83-4-Бром-N-[4-((трет-бутил(диметил)силіл)-окси}метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]-бутанамід

До розчину 4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси}метил)-2-хлор-5-метоксианіліну (проміжний продукт 39; 0,75 г, 2,48 моля) в тетрагідрофурані (20 мл) і триетиламіні (0,38 мл, 2,73 моля) в атмосфері азоту при додавали 0 °С 4-бромбутаноїлхлорид (0,32 мл, 2,76 моля). Суміш перемішували протягом 0,5 г. До суміші додавали етилацетат і органічний шар промивали бікарбонатом і розсоллом, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску. Отримували шукану сполуку (97 %) і його використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 451(M+1)⁺.

Проміжний продукт 84 - транс-4-[(4-[(4-((трет-Бутил(диметил)силіл)окси}метил)-2-хлор-5-метоксифеніл)-аміно]-4-оксобутил)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді масла (4 %) з 4-бром-N-[4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси}метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]бутанаміду (проміжний продукт 83; 2,2 г, 4,4 моля), транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5; 1,03 г, 2,84 моля) і триетиламіні (1,2 мл, 8,82 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 6. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2).

МСНР (m/z): 722(M+1)⁺.

Проміжний продукт 85 - транс-4-[(4-[(2-Хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно]-4-оксобутил)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

До розчину транс-4-[(4-[(4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси}метил)-2-хлор-5-метоксифеніл)аміно]-4-оксобутил)(метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (проміжний продукт 84; 90 мг, 0,12 моля) в тетрагідрофурані (3,5 мл) додавали

триетиламінтригідрофторид (0,55 мл, 5,46 моля). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і отриману неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2), і отримували шукану сполуку (23 %).

5 МСНР (m/z): 608(M+1)⁺.

Проміжний продукт 86 - транс-4-[(4-[(2-Хлор-4-форміл-5-метоксифеніл)аміно]-4-оксобутил)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат

Отримували у вигляді масла (84 %) з транс-4-[(4-[(2-хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно]-4-оксобутил)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (проміжний продукт 85; 0,68 г, 1,12 моля) і оксида марганцю(IV) (1,95 г, 22,39 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 43 (тривалість реакції: 32 г). Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 606(M+1)⁺.

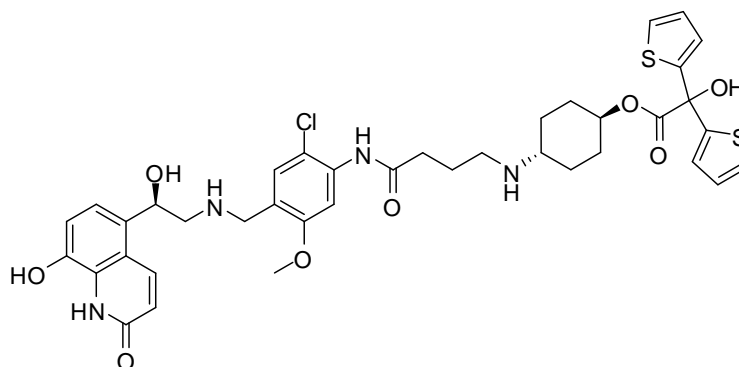
15 Проміжний продукт 87 - транс-4-[(4-[(4-[(2R)-2-[(трет-Бутил(диметил)силіл)окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)-2-хлор-5-метоксифеніл)аміно]-4-оксобутил)(метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді коричневої твердої речовини (47 %) з транс-4-[(4-[(2-хлор-4-форміл-5-метоксифеніл)аміно]-4-оксобутил)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (проміжний продукт 86; 0,35 г, 0,4 моля), 5-((1R)-2-аміно-1-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]етил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-ону (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (0,2 г, 0,51 моля) і триацетоксиборогідриду (0,28 г, 1,32 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю хлороформ / метанол (95:5).

МСНР (m/z): 924(M+1)⁺.

Приклад 15 - транс-4-[(4-[(2-Хлор-4-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)-5-метоксифеніл)аміно]-4-оксобутил)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

30



Отримували у вигляді жовтої твердої речовини (50 %) з транс-4-[(4-[(2-хлор-4-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)-5-метоксифеніл)аміно]-4-оксобутил)(метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 87, 0,18 г, 0,17 моля) і триетиламінтригідрофториду (0,08 мл, 0,52 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2).

МСНР (m/z): 795(M+1)⁺.

40 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,35 (br. s., 6 H) 1,71 (br. s., 4 H) 1,92 (br. s., 2 H) 2,06-2,19 (c.s., 4 H) 2,38 (br.s., 4 H) 2,65 (m., 1 H) 3,61-3,73 (m, 4 H) 4,68 (br. s., 1 H) 5,04 (br. s., 1 H) 5,37 (br.s., 1H) 6,48 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,87-7,10 (c.s., 4 H) 7,26 (br.s., 1 H) 7,32 (d., J=5,1 1 H) 7,47 (d., J=5,08, 1 H) 8,13 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 9,39 (s, 1 H)

Проміжний продукт 88-4-Аміно-5-фтор-2-метоксибензонітрил.

45 До суміші метанолу (10,48 мл, 0,25 моля) і безводного тетрагідрофурану (60 мл) при 0 °С в атмосфері азоту по краплях додавали розчин трет-бутилата калію (6,76 г, 0,05 моля) в безводному тетрагідрофурані (52 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв при кімнатній температурі і потім додавали 4-аміно-2,5-діфторбензонітрил (4 г, 0,02 моля). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 3 год. Розчинник частково видаляли і до суміші додавали

ефіру. Органічний шар промивали бікарбонатом і розсоллом, сушили і фільтрували. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (97 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 167(M+1)⁺.

5 Проміжний продукт 89-4-Аміно-5-фтор-2-метоксибензойна кислота.

До розчину 4-аміно-5-фтор-2-метоксибензонітрилу (проміжний продукт 88; 5,3 г, 0,03 моля) в етанолі (20 мл) додавали 8М розчин гідроксиду натрію (27,9 мл, 0,22 моля), суміш поміщали в герметичний посуд і нагрівали при 110 °С протягом 20 г. Розчинник видаляли при зниженому тиску і отриману неочищену речовину піддавали розподілу між водою і ефіром. Водний шар підкисляють 6 н. хлористоводневою кислотою до рН 4 і неочищену речовину екстрагували етилацетатом, сушили, фільтрували і випарювали при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (80 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 186(M+1)⁺.

15 Проміжний продукт 90 - Етил-4-аміно-5-фтор-2-метоксибензоат.

Отримували у вигляді коричневої твердої речовини (91 %) з 4-аміно-5-фтор-2-метоксибензойної кислоти (проміжний продукт 89; 4,78 г, 0,025 моля) і 1,25М розчину хлориду водню в етанолі (153 мл, 0,19 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 37. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 214(M+1)⁺.

Проміжний продукт 91 - (4-Аміно-5-фтор-2-метоксифеніл)метанол.

Отримували у вигляді коричневої твердої речовини (56 %) з етил-4-аміно-5-фтор-2-метоксибензоату (проміжний продукт 90; 0,3 г, 1,41 моля) і алюмогідриду літію (69 мг, 1,83 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 38. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 172(M+1)⁺.

Проміжний продукт 92 -[4-({трет-Бутил(диметил)силіл}окси)метил]-2-фтор-5-метоксифеніл]амін.

30 До розчину (4-аміно-5-фтор-2-метоксифеніл)метанола (проміжний продукт 91; 1,49 г, 8,7 моля) в тетрагідрофурані (117 мл) додавали диметиламінопіридин (0,1 г, 0,81 моля) і триетиламін (3,4 мл, 24,3 моля), потім суміш охолоджували до 0 °С і в атмосфері аргону додавали трет-бутилхлордиметилсилану (2,45 г, 16,2 моля). Суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан / ефіру (від 0 % до 100 %). Шукану сполуку отримували у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини (82 %).

МСНР (m/z): 286(M+1)⁺.

40 Проміжний продукт 93-N-[4-({трет-Бутил(диметил)силіл}-окси)метил]-2-фтор-5-метоксифеніл]-акриламід.

Отримували у вигляді білої твердої речовини (88 %) з [4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил]-2-фтор-5-метоксифеніл]аміну (проміжний продукт 92; 0,5 г, 1,75 моля), акрилоїлхлориду (0,174 г, 1,93 моля) і діізопропілетиламіну (0,45 мл, 2,63 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 40. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан / ефіру (от 0 % до 100 %)

МСНР (m/z): 340(M+1)⁺.

Проміжний продукт 94 - транс-4-[(3-{{4-({трет-Бутил(диметил)силіл}окси)метил}-2-фтор-5-метоксифеніл}-аміно)-3-оксопропіл](метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

50 Отримували у вигляді твердої речовини (28 %) з N-[4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил]-2-фтор-5-метоксифеніл]акриламід (проміжний продукт 93; 576 мг, 1,67 моля) і транс-4-(метиламіно)-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5; 455 мг, 1,29 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 80. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан / хлороформ: метанол (15:1) (от 0 % до 100 %).

МСНР (m/z): 691(M+1)⁺.

Проміжний продукт 95- транс-4-[(3-{{2-Фтор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл}аміно)-3-оксопропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

60 Отримували у вигляді масла (94 %) з транс-4-[(3-{{4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил}-2-фтор-5-метоксифеніл}аміно)-3-

оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 94; 303 мг, 0,44 моля) і 1М хлористоводневої кислоти (1,32 мл, 1,32 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 42. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю хлороформом:

5 метанол (15:1).

МСНР (m/z): 577(M+1)⁺.

Проміжний продукт 96 - транс-4-[[3-[(2-Фтор-4-форміл-5-метоксифеніл)аміно]-3-оксопропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

10 Отримували у вигляді масла (88 %) з транс-4-[[3-[(2-фтор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно]-3-оксопропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (проміжний продукт 85; 439 мг, 0,76 моля) і оксиду марганцю(IV) (700 мг, 8,05 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 43.

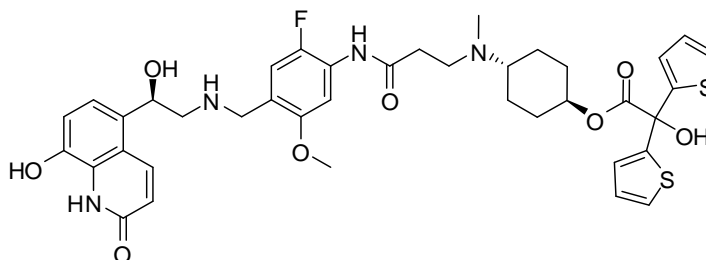
МСНР (m/z): 577(M+1)⁺.

15 Проміжний продукт 97 - транс-4-[[3-[[4-(((2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил]-2-фтор-5-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

20 Отримували у вигляді масла (57 %) з транс-4-[[3-[(2-фтор-4-форміл-5-метоксифеніл)аміно]-3-оксопропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 96; 392 мг, 0,68 моля), (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінійацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (339 мг, 0,86 моля) і триацетоксигідроборату натрію (547 мг, 2,46 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2).

МСНР (m/z): 894(M+1)⁺.

25 Приклад 16 - транс-4-[[3-[[2-Фтор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил)-5-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат



30

Отримували у вигляді білої твердої речовини (52 %) з транс-4-[[3-[[4-(((2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)-метил]-2-фтор-5-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 97; 350 мг, 0,39 моля) і триетиламінтригідрофториду (568 мг, 3,53 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2).

МСНР (m/z): 779(M+1)⁺.

40 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,40 (br. s., 4 H) 1,74 (br. s., 2 H) 1,93 (br. s., 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,44-2,50 (m, 1 H) 2,60-2,74 (br. s., 4 H) 3,62-3,68 (m, 5 H) 4,69 (br. s., 1 H) 5,01 (br. s., 1 H) 6,47 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,89 (d, J=9,10 Гц, 1 H) 6,97 (dd, J=5,08, 3,71 Гц, 2 H) 7,01-7,08 (c.s., 2 H) 7,14 (d, J=12,0 Гц, 1 H) 7,46 (d, J=6,02 Гц, 1 H) 7,73 (d, J=6,0 Гц, 1 H) 8,12 (d, J=9,00 Гц, 1 H) 10,46 (s, 1 H)

Проміжний продукт 98 - (4-Аміно-2-метоксифеніл)метанол.

45 Отримували у вигляді коричневого масла (66 %) з метил-4-аміно-2-метоксибензоату (2 г, 11,04 моля) і алюмогідриду літію (22,08 мл, 22,08 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 38. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 154(M+1)⁺.

Проміжний продукт 99 - [4-((трет-Бутил(диметил)силіл)окси)метил]-3-метоксифеніл]амін.

50 Отримували у вигляді масла (70 %) з (4-аміно-2-метоксифеніл)метанолу (проміжний продукт 98; 3,2 г, 21,35 моля), диметиламінопіридину (0,26 г, 2,13 моля), триетиламіну (5,9 мл, 42,7 моля) і трет-бутилхлордиметилсілану (4,83 г, 32,05 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 92. Отриману неочищену речовину використовували на

наступній стадії без додаткового очищення.

MSHR (m/z): 268(M+1)⁺.

Проміжний продукт 100-N-[4-({трет-Бутил(диметил)силіл}окси)-метил]-3-метоксифеніл]акриламід.

Отримували у вигляді твердої речовини (63 %) з [4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил]-3-метоксифеніл]аміну (проміжний продукт 99; 5 г, 18,7 моля), акрилоїлхлориду (1,98 мл, 24,28 моля) і діетилдіізопропіламіну (4,9 мл, 28,06 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 40. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні метиленхлоридом.

MSHR (m/z): 322(M+1)⁺.

Проміжний продукт 101 - транс-4-[(3-{[4-({трет-Бутил(диметил)силіл}окси)метил]-3-метоксифеніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді масла (29 %) з N-[4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил]-3-метоксифеніл]акриламід (проміжний продукт 100; 1,98 г, 0,01 моля) і транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5; 1,8 г, 0,01 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 80. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ / метанол (50:1).

MSHR (m/z): 673(M+1)⁺.

Проміжний продукт 102 - транс-4-[(3-{[4-(Гідроксиметил)-3-метоксифеніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді твердої речовини (52 %) з транс-4-[(3-{[4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил]-3-метоксифеніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (проміжний продукт 101; 1 г, 1,49 моля) і 1М хлористоводневої кислоти (4,46 мл, 4,46 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 42. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без очищення.

MSHR (m/z): 559(M+1)⁺.

Проміжний продукт 103 - транс-4-[(3-{[4-Форміл-3-метоксифеніл]-аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді спіненої речовини (72 %) з транс-4-[(3-{[4-(гідроксиметил)-3-метоксифеніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 102; 0,4 г, 0,74 моля) і оксиду марганцю(IV) (0,6 г, 7,42 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 102. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

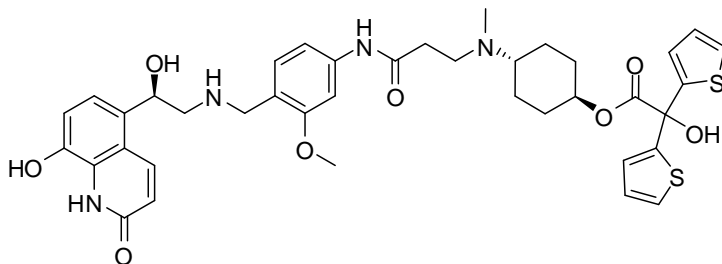
MSHR (m/z): 557 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 104 - транс-4-[(3-{[4-(((2R)-2-{трет-Бутил(диметил)силіл}окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)-3-метоксифеніл]аміно}-3-оксопропіл)-(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді спіненої речовини (76 %) з транс-4-[(3-{[4-форміл-3-метоксифеніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 103; 300 мг, 0,54 моля), (2R)-2-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінійацетату (отримували відповідно до синтезу 8 у US20060035931) (225 мг, 0,67 моля) і триацетоксиборогідриду натрію (411 мг, 1,94 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

MSHR (m/z): 874(M+1)⁺.

Приклад 17 - транс-4-[(3-{[4-(((2R)-2-Гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)-3-метоксифеніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2)



Отримували у вигляді твердої речовини (27 %) з транс-4-[(3-[(4-((2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил]-3-метоксифеніл]-аміно)-3-оксопропіл](метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 104; 400 мг, 0,46 моля) і триетиламінтригідрофторида (0,29 мл, 1,84 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім вимочували в ацетонітрилі.

МСНР (m/z): 761(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,42 (br. s., 4 H) 1,76 (br. s., 2 H) 1,96 (br. s., 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45-2,50 (m, 1 H) 2,59 (br. s., 2 H) 2,75 (br. s., 4 H) 3,61-3,80 (m, 5 H) 4,74 (br. s., 1 H) 5,11 (br. s., 1 H) 6,52 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,90-6,98 (m, 2 H) 7,01 (dd, J=5,08, 3,71 Гц, 2 H) 7,07 (c.s., 3 H) 7,21 (m, 1 H) 7,30 (s, 2 H) 7,38 (s., 1H) 7,50 (s, 1 H) 8,13 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 10,10 (s, 1 H)

Проміжний продукт 105 - Етил-4-аміно-2,5-дифторбензоат

До розчину 4-аміно-2,5-дифторбензонитрила (6,21 г, 38,28 моля) в діоксані (32,5 мл) додавали 73 % сірчану кислоту (52,2 мл) і отриману суміш перемішували при 80 °С протягом 4 днів. Неочищену реакційну суміш додавали в воду (250 мл) і підлучували 32 % розчином гідроксиду натрію (220 мл) до лужної реакції. Суміш промивали метиленхлоридом і водну фазу нейтралізовували і екстрагували етилацетатом. Отриману органічну фазу промивали розсоллом, сушили і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (42 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 174(M+1)⁺.

Проміжний продукт 106 - Етил-4-аміно-2,5-дифторбензоат.

Отримували у вигляді білої твердої речовини (92 %) з етил-4-аміно-2,5-дифторбензоату (проміжний продукт 105; 2,7 г, 15,18 моля) і 1,25М розчину хлориду водню в етанолі (52,2 мл, 113,7 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 37. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткової обробки.

МСНР (m/z): 202(M+1)⁺.

Проміжний продукт 107 - (4-Аміно-2,5-дифторфеніл)метанол.

Отримували у вигляді оранжевого твердої речовини (98 %) з етил-4-аміно-2,5-дифторбензоату (проміжний продукт 106; 2,89 г, 13,96 моля) і алюмогідриду літію (26,5 мл, 26,5 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 38. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 160(M+1)⁺.

Проміжний продукт 108 - [4-((трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-метил)-2,5-дифторфеніл]амін.

Отримували у вигляді твердої речовини (85 %) з (4-аміно-2,5-дифторфеніл)метанолу (проміжний продукт 107; 2,48 г, 15,16 моля), диметиламінопіридину (0,18 г, 1,47 моля), триетиламін (6,3 мл, 15,4 моля) і трет-бутилхлордиметилсилану (4,5 г, 30,2 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 92, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан/етилацетат.

МСНР (m/z): 274(M+1)⁺.

Проміжний продукт 109-N-[4-((трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-метил)-2,5-дифторфеніл]акриламід.

Отримували у вигляді твердої речовини (99 %) з [4-((трет-бутил(диметил)силіл]окси)метил)-2,5-дифторфеніл]аміну (проміжний продукт 108; 1 г, 3,49 моля), акрилоїлхлориду (0,36 мл, 4,25 моля) і діізопропілетиламіну (0,92 мл, 5,25 мл) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 40, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан/етилацетат.

МСНР (m/z): 328(M+1)⁺.

Проміжний продукт 110 - транс-4-[(3-[(4-((трет-Бутил(диметил)силіл]окси)метил)-2,5-дифторфеніл]аміно)-3-оксопропіл](метил)аміно)-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді жовтого масла (49 %) з N-[4-((трет-бутил(диметил)силіл]окси)метил)-2,5-дифторфеніл]акриламід (проміжний продукт 109; 0,51 г, 1,58 моля) транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5, 0,5 г, 1,42 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 80, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ/гексан (15:1).

МСНР (m/z): 679(M+1)⁺.

Проміжний продукт 111 - транс-4-[(3-[(2,5-Дифтор-4-(гідроксиметил)феніл]аміно)-3-оксопропіл](метил)-аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді білої твердої речовини (70 %) з транс-4-[(3-[(4-((трет-бутил(диметил)-

силіл]окси}метил)-2,5-дифторфеніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 110; 0,5 г, 0,75 моля) і 1М хлористоводневої кислоти (2,25 мл, 2,25 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 42, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю

5 хлороформ/метанол (5:1).

МСНР (m/z): 565(M+1)⁺.

Проміжний продукт 112 - транс-4-[(3-[(2,5-Дифтор-4-формілфеніл)аміно]-3-оксопропіл)(метил)-аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

10 Отримували у вигляді масла (98 %) з транс-4-[(3-[(2,5-дифтор-4-(гідроксиметил)-феніл]аміно)-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 111; 0,28 г, 0,5 моля) і оксида марганцю(IV) (0,54 г, 5,32 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 43. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткової обробки.

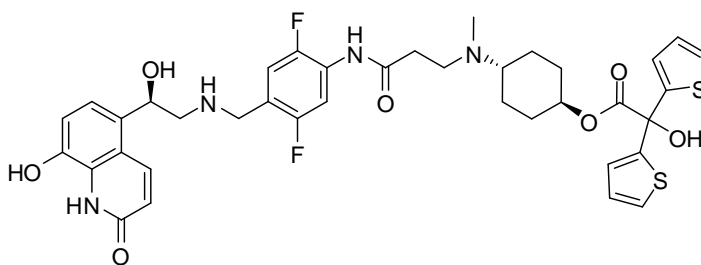
МСНР (m/z): 563(M+1)⁺.

15 Проміжний продукт 113 - транс-4-[(3-[(4-(((2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)-2,5-дифторфеніл]аміно)-3-оксопропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

20 Отримували у вигляді масла (71 %) з транс-4-[(3-[(2,5-дифтор-4-формілфеніл)аміно]-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 112; 0,28 г, 0,5 моля), (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінійацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (0,24 г, 0,63 моля) і триацетоксиборогідриду натрію (0,39 г, 1,78 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю хлороформ/метанол (9:1).

25 МСНР (m/z): 882(M+1)⁺.

Приклад 18 - транс-4-[(3-[(2,5-Дифтор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)феніл]аміно)-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2).



30

Отримували у вигляді білої твердої речовини (88 %) з транс-4-[(3-[(4-(((2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}-метил)-2,5-дифторфеніл]аміно)-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату

35 (проміжний продукт 113; 0,3 г, 0,35 моля) і триетиламіногідрофториду (0,25 мл, 1,52 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, без додаткової обробки.

МСНР (m/z): 767(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,41 (br. s., 4 H) 1,74 (br. s., 2 H) 1,95 (br. s., 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,45-2,50 (m, 1 H) 2,67-2,76 (c.s., 4 H) 3,74 (m, 2 H) 4,71 (br. s., 1 H) 5,06 (br. s., 1 H) 6,47 (d, J=9,95 Гц, 1 H) 6,88-6,93 (m, 2 H) 6,98 (dd, J=5,08, 3,71 Гц, 2 H) 7,06 (dd, J=3,71, 1,24 Гц, 2 H) 7,32 (m, 1 H) 7,46 (dd, J=5,08, 1,24 Гц, 2 H) 7,94 (m, 1 H) 8,14 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 10,34 (s, 1 H) 10,73 (s, 1 H)

40

Проміжний продукт 114 - Етил-4-аміно-3-фторбензоат.

45 Отримували у вигляді бежевої твердої речовини (97 %) з 4-аміно-3-фторбензойної кислоти (0,9 г, 5,8 моля) і 1,25М розчина хлориду водню в етанолі (35 мл) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 37. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткової обробки.

МСНР (m/z): 184(M+1)⁺.

Проміжний продукт 115 - (4-Аміно-3-фторфеніл)метанол.

50

Отримували у вигляді світло-жовтого масла (90 %) з етил-4-аміно-3-фторбензоат (проміжний продукт 114; 1 г, 5,62 моля) і 1М розчина алюмогідриду літію в тетрагідрофурані (10,68 мл, 10,68 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 38. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткової обробки.

МСНР (m/z): 142(M+1)⁺.

Проміжний продукт 116 - [4-({трет-Бутил(диметил)силіл}окси)-метил]-2-фторфеніл]амін.

Отримували у вигляді світло-жовтого масла (96 %) з (4-аміно-3-фторфеніл)метанолу (проміжний продукт 115; 0,8 г, 5,72 моля), диметиламінопіридину (0,07 г, 0,57 моля), триетиламіну (2,39 мл, 17,17 моля) і трет-бутилхлордиметилсилану (1,7 г, 11,4 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 92, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан / етилацетат (4:1).

МСНР (m/z): 256(M+1)⁺.

10 Проміжний продукт 117-N-[4-({трет-Бутил(диметил)силіл}окси)-метил]-2-фторфеніл]акриламід.

Отримували у вигляді білої твердої речовини (43 %) з [4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил]-2-фторфеніл]аміну (проміжний продукт 116; 1,6 г, 6,52 моля), ацилоїлхлориду (0,58 мл, 7,17 моля) і діізопропілетилендіаміну (1,7 мл, 9,77 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 40, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан/етилацетат (80:20).

МСНР (m/z): 310(M+1)⁺.

20 Проміжний продукт 118 - транс-4-[(3-{[4-({трет-Бутил(диметил)-силіл}окси)метил]-2-фторфеніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Шукану сполуку отримували (44 %) з N-[4-({трет-бутил(диметил)-силіл}окси)метил]-2-фторфеніл]акриламід (проміжний продукт 117; 0,5 г, 1,62 моля), транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5, 0,51 г, 1,46 моля) і триацетоксигідроборату натрію (1,1 г, 5,24 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2).

МСНР (m/z): 661(M+1)⁺.

Проміжний продукт 119 - транс-4-[(3-{[2-Фтор-4-(гідроксиметил)-феніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

30 Отримували у вигляді масла (81 %) з транс-4-[(3-{[4-({трет-бутил(диметил)-силіл}окси)метил]-2-фторфеніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 118; 84 мг, 0,13 моля) і хлористоводневої кислоти 1М (0,38 мл, 0,38 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 42, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні за допомогою від СІЗСН до СІЗСН/MeOH 15:1.

МСНР (m/z): 310(M+1)⁺.

35 Проміжний продукт 120 - транс-4-[(3-{[2-Фтор-4-формілфеніл]-аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

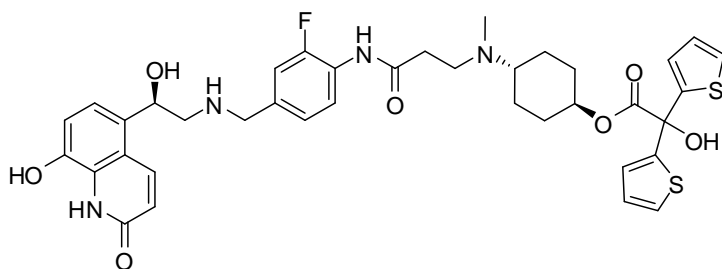
325 мг (0,59 моля) Проміжного продукту 119 розчиняли в 7,6 мл СІЗСН і протягом 45 хв в атмосфері аргону по краплях додавали 546,8 мг (6,29 моля) активованого MnO₂. Систему перемішували протягом 3 год. при 45 °С і фільтрували, промивали за допомогою СІЗСН і фільтрат концентрували у вакуумі і отримували 290 мг (вихід 88 %) чистої шуканої сполуки.

45 Проміжний продукт 121 - транс-4-[(3-{[4-({(2R)-2-({трет-Бутил(диметил)силіл}окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)-2-фторфеніл]аміно}-3-оксопропіл)-(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Шукану сполуку отримували (36 %) з транс-4-[(3-{[2-фтор-4-формілфеніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (0,29 г, 0,53 моля), (2R)-2-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінійацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (0,26 г, 0,67 моля) і триацетоксигідроборату натрію (0,4 г, 1,92 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 30, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2).

МСНР (m/z): 864(M+1)⁺.

55 Приклад 19 - транс-4-[(3-{[2-Фтор-4-({(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)феніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2).



Отримували у вигляді білої твердої речовини (88 %) з транс-4-[(3-[[4-((2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]-метил]-2-фторфеніл]аміно)-3-оксопропіл](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 121; 170 мг, 0,2 моля) і триетиламінітригідрофториду (137 мг, 0,85 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, без додаткової обробки.

MCHP (m/z): 749(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,47 (br. s., 4 H) 1,81 (br. s., 2 H) 2,01 (br. s., 2 H) 2,29 (s, 3 H) 2,45-2,50 (m, 1 H) 2,57 (br. s., 2 H) 2,78 (br. s., 4 H) 3,83 (m, 2 H) 4,77 (br. s., 1 H) 5,15 (br. s., 1 H) 6,54 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,94-7,00 (m, 2 H) 7,01-7,08 (m, 2 H) 7,09-7,19 (m 3H) 7,25-7,35 (m, 2 H) 7,53 (d, J=6,00 Гц, 1 H) 8,02 (m 1H) 8,18 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 10,47 (s, 1 H)

Проміжний продукт 122 - транс-4-[[3-({2-Хлор-5-метокси-4-[(Е)-2-метоксивініл]феніл}аміно)-3-оксopропіл](метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

До суспензії (метоксиметил)трифенілфосфонійхлориду (0,83 г, 2,43 моля) в безводному тетрагідрофурани (4,3 мл) при 0 °С в атмосфері азоту по краплях додавали 1М розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (2,43 мл, 2,43 моля). Суміш перемішували протягом 30 хв, потім до суміші по краплях додавали розчин транс-4-(((3-(2-хлор-4-форміл-5-метоксифеніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 43; 0,41 г, 0,69 моля) в безводному тетрагідрофурани (2,1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при 0 °С і протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Неочищену речовину додавали в насичений розчин хлориду амонію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували помаранчеву тверду речовину. Цю неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю метиленхлорид / ізопропанол (93:7) і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (56 %).

MCHP (m/z): 620(M+1)⁺.

Проміжний продукт 123 - транс-4-[(3-[[2-Хлор-5-метокси-4-(2-оксоетил)феніл]аміно}-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

До розчину транс-4-[[3-((2-хлор-5-метокси-4-[(E)-2-метоксивініл]феніл)аміно)-3-оксопропіл](метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 122; 0,36 г, 0,17 моля) в безводному тетрагідрофурані (0,5 мл) по краплях додавали 2М хлористоводневу кислоту (0,34 мл, 0,7 моля). Суміш перемішували при 65 °С протягом 5,5 г. Суміш вода / лід виливали в реакційну суміш і потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсолем, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю метиленхлорид / метанол (95:5) і отримували шукану сполуку у вигляді масла (90 %).

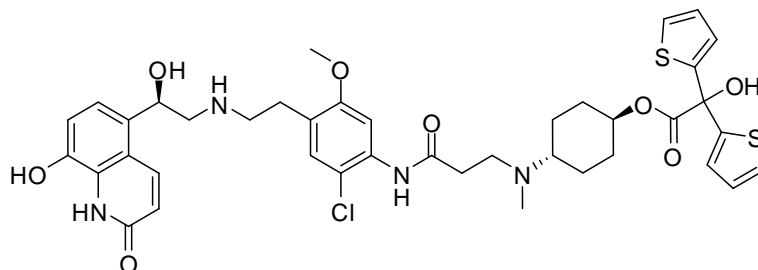
MCHP (m/z): 606(M+1)⁺.

Проміжний продукт 124 - транс-4-[(3-{[4-(2-[(2R)-2-{трет-Бутил(диметилсиліл)окси}-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]-2-хлор-5-метоксифеніл]аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

До розчину транс-4-[(3-[(2-хлор-5-метокси-4-(2-оксоетил)феніл)аміно}-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 123; 173 мг, 0,16 моля) в метанолі (1,73 мл) додавали (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінійацетат (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (78 мг, 0,2 моля), діізопропілетилендіамін (0,03 мл, 0,2 моля) і триацетоксиборогідрид натрію (108 мг, 0,51 моля). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 год. при кімнатній температурі. При 0 °С суміш додавали в 20 мл 4 % розчину бікарбонату, потім неочищену речовину екстрагували етилацетатом, промивали водою і розсоллом, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю метиленхлорид / метанол (9:1) і отримували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (52 %).

MCHP (m/z): 924(M+1)⁺.

Приклад 20 - транс-4-[(3-[[2-Хлор-4-(2-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]-5-метоксифеніл]аміно)-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2)



5

Отримували у вигляді білої твердої речовини (79 %) з транс-4-[(3-[[4-(2-[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]-2-хлор-5-метоксифеніл]аміно)-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 124; 70 мг, 0,08 моля) і триетиламінітригідрофториду (0,049 мл, 0,3 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім вимочували в ацетонітрилі.

МСНР (m/z): 809(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,34 (br.s. 4H) 1,70 (b.s. 2H) 1,88 (b.s. 2H) 2,20 (s. 3H) 2,51 (m 1H) 2,67 (br.s. 2H) 2,78 (br.s. 2H) 3,26 (c.s. 3H) 3,67 (s 3H) 4,63 (m, 1H) 5,08 (br.s. 1H) 6,45 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,84 – 6,95 (m, 3 H) 7,01-7,08 (m, 2 H) 6,99-7,07 (m 3H) 7,16-7,23 (m, 2 H) 7,40 (d, J=6,00 Гц, 1 H) 7,71 (s 1H) 8,12 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 10,60 (s, 1 H)

Проміжний продукт 125 - транс-4-[(3-[[2-Хлор-5-метокси-4-[(E)-2-метоксивініл]фенокси]пропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Шукану сполуку отримували (59 %) з транс-4-[[3-(2-хлор-4-форміл-5-метоксифенокси)пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 57; 282 мг, 0,48 моля), (метоксиметил)трифенілфосфонійхлориду (423 мг, 1,2 моля) і біс(триметилсиліл)аміду літію 1М (1,2 мл, 1,2 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 122, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні ефіром /метанол (9:1).

МСНР (m/z): 607(M+1)⁺.

Проміжний продукт 126 - транс-4-[[3-[[2-Хлор-5-метокси-4-(2-оксоетил)фенокси]пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Шукану сполуку отримували (81 %) з транс-4-[[3-(2-хлор-5-метокси-4-[(E)-2-метоксивініл]фенокси]пропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 125; 193 мг, 0,28 моля) і хлористоводневої кислоти 2 н. (0,42 мл, 0,84 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 123, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні метиленхлорид/метанол (95:5).

МСНР (m/z): 593(M+1)⁺.

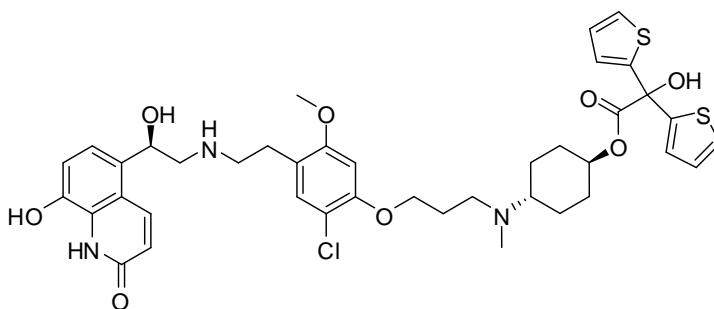
Проміжний продукт 127 - транс-4-[[3-[[4-(2-[(2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]-2-хлор-5-метоксифенокси]пропіл](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді масла (40 %) з транс-4-[[3-[[2-хлор-5-метокси-4-(2-оксоетил)фенокси]пропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 126; 137 мг, 0,23 моля), (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінйацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (109 мг, 0,28 моля), діізопропілетилендіаміну (0,048 мл, 0,28 моля) і триацетоксиборогідриду натрію (103 мг, 0,46 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 124, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2).

МСНР (m/z): 911(M+1)⁺.

Приклад 21 - транс-4-[[3-[[2-Хлор-4-(2-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]-5-метоксифенокси]пропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2)

50



Отримували у вигляді білої твердої речовини (77 %) з транс-4-[[3-[4-(2-[[2R]-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]етил]-2-хлор-5-метоксифеноксипропіл]-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (проміжний продукт 127; 83 мг, 0,09 моля) і триетиламінтригідрофториду (0,06 мл, 0,4 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім вимочували в ацетонітрилі.

MCHP (m/z): 796(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,41 (м., 4H) 1,76 (бр. с., 2 H) 1,87 (бр. с., 2 H) 1,94 (бр. с., 2) 2,23 (с, 3 H) 2,44 (бр. с., 2 H) 2,50 (бр. с., 1 H) 2,61 (м., 2 H) 2,78 (бр. с., 3 H) 2,92 (бр.с., 4H) 3,84 (с., 3 H) 4,13 (бр. с., 2 H) 4,72 (бр. с., 1 H) 5,23 (бр. с., 1 H) 6,56 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,77 (с., 1 H) 6,94-7,04 (м, 3 H) 7,10-7,17 (м, 3 H) 7,22 (с., 1 H) 7,31 (бр.с., 1 H) 7,50 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 8,24 (с, 1 H)

Проміжний продукт 128 - Метил-4-аміно-5-йод-2-метоксибензоат.

До розчину метил-4-аміно-2-метоксибензоату (13 г, 0,07 моля) в оцтовій кислоті (300 мл) по краплях додавали розчин монохлориду йоду (11,5 г, 0,07 моля) в оцтовій кислоті (50 мл). Суміш перемішували протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Осад відфільтровували і промивали ефіром. Потім розчиняли в 4 % розчині бікарбонату і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолон, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (88 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

MCHP (m/z): 308(M+1)⁺.

Проміжний продукт 129 - Метил-4-аміно-5-ціано-2-метоксибензоат.

Розчин метил-4-аміно-5-йод-2-метоксibenзоату (проміжний продукт 128; 5 г, 16,28 моля) і диціаногинку (1,5 г, 12,77 моля) в диметилформаміді (50 мл) в колбі Шленка дегазували азотом. Потім додавали тетракіс (1 г, 0,87 моля) і реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 2 год. До реакційної суміші додавали воду і неочищену речовину екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали розсолон, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману неочищену речовину обробляли метанолом та ефіром і отримували шукану сполуку у вигляді жовтого твердої речовини (76 %).

MCHP (m/z): 207(M+1)⁺.

Проміжний продукт 130-2-Аміно-5-(гідроксиметил)-4-метоксибензонітрил.

До розчину метил-4-аміно-5-ціано-2-метоксибензоату (проміжний продукт 129; 0,59 г, 2,88 моля) в тетрагідрофурані (40 мл) при 0 °С в атмосфері азоту по краплях додавали 2М розчин тетрагідроборату літію (21,7 мл, 43,4 моля). Через 5 хв по краплях додавали етанол (7,5 мл). Суміш перемішували протягом 5 днів при кімнатній температурі. Потім неочищену речовину виливали у насичений розчин хлориду амонію і лід і перемішували протягом 10 хв. Неочищену речовину екстрагували етилацетатом і промивали водою і розсолон, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (81 %).

MCHP (m/z): 179(M+1)⁺.

Проміжний продукт	131-2-Аміно-5-({трет-бутил(диметил)силіл}-окси)метил)-4-метоксибензонітрил.
-------------------	---

Отримували у вигляді білої твердої речовини (79 %) з 2-аміно-5-(гідроксиметил)-4-метоксибензонітрилу (проміжний продукт 130; 0,44 г, 2,35 моля), трет-бутилхлордиметилсілану (0,71 г, 4,71 моля) і імідазолу (0,48 г, 7,05 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 39. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткової обробки.

MCP (m/z): 293(M+1)⁺.

Проміжний продукт метоксibenзонітрил.	132-5-({[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}-метил)-2-ізоціанато-4-
---------------------------------------	--

Отримували у вигляді жовтої твердої речовини (56 %) з 2-аміно-5-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)метил)-4-метоксибензонітрил (проміжний продукт 131; 0,64 г, 1,87 моля), трифосгену (0,21 г, 0,69 моля) і триетиламіну (0,52 мл, 3,73 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 59. Отриману неочищену речовину

5 використовували на наступній стадії без додаткової обробки.

МСНР (m/z): 319(M+1)⁺.

Проміжний продукт 133 - транс-4-[[2-[[[4-([трет-Бутил(диметил)силіл]окси)метил]-2-циано-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді жовтої твердої речовини (14 %) з 5-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)метил)-2-ізоціанато-4-метоксибензонітрилу (проміжний продукт 132; 0,48 г, 1,51 моля), транс-4-(метиламіно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 5, 0,44 г, 1,13 моля) і діізопропілетилендіаміну (0,6 мл, 3,44 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 61, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні метиленхлорид /ізопропанол (9:1).

15 МСНР (m/z): 714(M+1)⁺.

Проміжний продукт 134 - транс-4-[[2-[[[2-Ціано-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]-окси]етил](метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді спіненої речовини (72 %) з транс-4-[[2-[[[4-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)метил]-2-циано-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]-окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 133; 155 мг; 0,17 моля) і 1М хлористоводневої кислоти (0,65 мл, 0,65 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 42, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні метиленхлорид/ізопропанол (9:1).

25 МСНР (m/z): 600(M+1)⁺.

Проміжний продукт 135 - транс-4-[[2-[[[2-Ціано-4-форміл-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді жовтої спіненої речовини (94 %) з транс-4-[[2-[[[2-циано-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 134; 68 мг, 0,11 моля) і оксиду марганцю(IV) (106 мг, 1,22 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 43. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткової обробки.

35 МСНР (m/z): 598(M+1)⁺.

Проміжний продукт 136 - транс-4-[[2-[[[4-([[(2R)-2-([трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил]-2-циано-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил]- (метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат

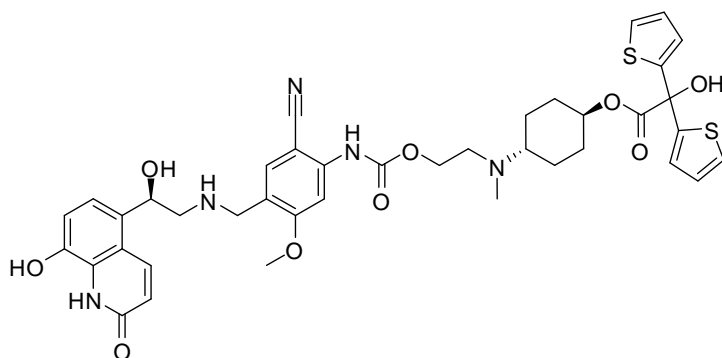
Отримували у вигляді спіненої речовини (77 %) з транс-4-[[2-[[[2-циано-4-форміл-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил](метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 135; 62 мг, 0,1 моля), (2R)-2-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінійацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (50 мг, 0,13 моля), діізопропілетилендіаміну (0,02 мл, 0,14 моля) і триацетоксиборогідриду натрію (70 мг, 0,33 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 135. Отриману неочищену речовину використовували на наступній

45 стадії без додаткової обробки.

МСНР (m/z): 917(M+1)⁺.

Приклад 22 - транс-4-[[2-[[[2-Ціано-4-([[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил]-5-метоксифеніл]аміно}-карбоніл]окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2)

50



Отримували у вигляді білої твердої речовини (79 %) з транс-4-[[2-[[[4-[[[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]-метил]-2-циано-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл]окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 136; 75 мг, 0,08 моля) і триетиламінотригідрофториду (0,05 мл, 0,31 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1, потім вимочували в ацетонітрилі.

МСНР (m/z): 802(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,37 (br.s., 4H); 1,73 (m., 2H); 1,91 (m., 2H); 2,22 (s., 3H); 2,43 (b.s., 1H); 2,66 (m., 2H); 2,73 (m., 2H); 3,76 (m., 2H); 3,81 (s., 3H); 4,12 (m., 2H); 4,69 (b.s., 1H); 5,10 (m., 1H); 6,50 (d., J=12 Гц, 1H); 6,89-7,01 (m., 3H); 7,06 (m., 3H); 7,13 (s., 1H); 7,25 (b.s., 1H); 7,46 (d., J=6 Гц, 1H); 7,68 (s., 1H); 8,13 (d., J=12 Гц, 1H); 9,71 (s., 1H); 10,37 (b.s., 1H).

Проміжний продукт 137-4-Аміно-2,5-дифторбензойна кислота.

До розчину 4-аміно-2,5-дифторбензонітрилу (6,21 г, 38,28 моля) в діоксані (32,5 мл) додавали 52,2 мл 73 % мас. / мас. сірчаної кислоти. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 96 годин. Неочищену речовину виливали в 250 мл води і підлучували 32 % розчином гідроксиду натрію до лужної реакції і промивали метиленхлоридом. Водну фазу нейтралізовували 5 н. хлористоводневою кислотою і неочищену речовину екстрагували етилацетатом, промивали розсоллом, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (42 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 174(M+1)⁺.

Проміжний продукт 138 - Етил-4-аміно-2,5-дифторбензоат.

Розчин 4-аміно-2,5-дифторбензойної кислоти (проміжний продукт 137; 2,7 г, 0,015 моля) в 1,25 М розчині хлориду водню в етанолі (91 мл, 0,113 моля) перемішували протягом 24 год. при 60 °С. Розчинник видаляли при зниженому тиску і отриману неочищену речовину обробляли водою і твердим бікарбонатом і отримували лужний розчин, після декількох хвилин перемішування проводили екстракцію етилацетатом. Органічний шар промивали розсоллом, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску і отримували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (92 %), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 202(M+1)⁺.

Проміжний продукт 139 - (4-Аміно-2,5-дифторфеніл)метанол.

Отримували у вигляді оранжевої твердої речовини (98 %) з етил-4-аміно-2,5-дифторбензоату (проміжний продукт 138; 2,89 г, 0,013 моля) і алюмогідриду літію (26,5 мл, 0,02 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 38. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткової обробки.

МСНР (m/z): 160(M+1)⁺.

Проміжний продукт 140 - [4-([трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-метил]-2,5-дифторфеніл]амін.

Отримували у вигляді твердої речовини (85 %) з (4-аміно-2,5-дифторфеніл)метанолу (проміжний продукт 139; 2,48 г, 0,01 моля), диметиламінопіридину (0,18 г, 0,001 моля), триетиламіну (6,3 мл, 0,04 моля) і трет-бутилхлордиметилсілану (4,56 г, 0,03 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 92, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан/етилацетат.

МСНР (m/z): 274(M+1)⁺.

Проміжний продукт 141 - трет-Бутил[2,5-дифтор-4-ізоціанатобензил]оксидиметилсілан.

Отримували у вигляді масла (99 %) з [4-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)-метил]-2,5-дифторфеніл]амін (проміжний продукт 140; 0,4 г, 1,46 моля), трифосген (0,15 г, 0,53 моля) і триетиламін (0,4 мл, 2,93 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 59. Отриману неочищену речовину використовували на наступній стадії без

додаткової обробки.

МСНР (m/z): 300(M+1)⁺.

Проміжний продукт 142 - транс-4-[[2-[[[4-([трет-Бутил(диметил)силіл]окси)метил]-2,5-дифторфеніл]аміно]карбоніл]-окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

5 Отримували у вигляді безбарвного масла (41 %) з трет-бутил[[2,5-дифтор-4-ізоціанатобензил]окси]диметилсілана (проміжний продукт 141; 0,43 г, 1,46 моля), транс-4-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 60; 0,57 г, 1,46 моля) і діізопропілетилендіаміну (0,38 мл, 2,22 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 61 (тривалість реакції і температура: 24 год. при 60 °С),
10 потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю метиленхлорид/етанол (9:1).

МСНР (m/z): 695(M+1)⁺.

Проміжний продукт 143 - транс-4-[[2-[[[2,5-Дифтор-4-гідроксиметил]феніл]аміно]карбоніл]-окси]етил](метил)аміно]циклогексил-гідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді білої твердої речовини (98 %) з транс-4-[[2-[[[4-([трет-бутил(диметил)силіл]-окси)метил]-2,5-дифторфеніл]аміно]карбоніл]-окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 142; 0,42 г, 0,61 моля) і 1М хлористоводневої кислоти (1,83 мл, 1,83 моля)
20 за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 42, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні метиленхлорид/етанол (9:1).

МСНР (m/z): 581(M+1)⁺.

Проміжний продукт 144 - транс-4-[[2-[[[2,5-Дифтор-4-формілфеніл]-аміно]карбоніл]-окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

25 Отримували у вигляді безбарвного масла (87 %) з транс-4-[[2-[[[2,5-дифтор-4-(гідроксиметил)феніл]аміно]карбоніл]-окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 143; 0,35 г, 0,6 моля) і оксиду марганцю(IV) (0,57 г, 6,6 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 43. Отриману
30 неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткової обробки.

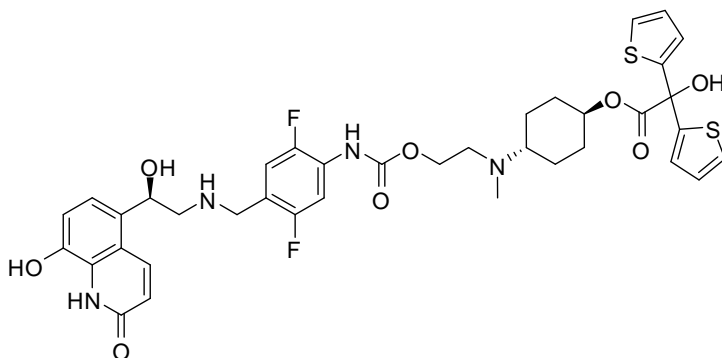
МСНР (m/z): 579(M+1)⁺.

Проміжний продукт 145 - транс-4-[[2-[[[4-([[(2R)-2-([трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-2,5-дифторфеніл]аміно]карбоніл]-окси]етил]- (метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Отримували у вигляді безбарвного масла (63 %) з транс-4-[[2-[[[2,5-дифтор-4-формілфеніл]аміно]карбоніл]-окси]етил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетату (проміжний продукт 144; 0,3 г, 0,52 моля), (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінійацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) (0,24 г, 0,62 моля), діізопропілетилендіаміну (0,1 мл, 0,62 моля) і
35 триацетоксиборогідриду натрію (0,23 г, 1,04 моля) за експериментальною методикою, описаною для проміжного продукту 124, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2).

МСНР (m/z): 898(M+1)⁺.

Приклад 23 - транс-4-[[2-[[[2,5-Дифтор-4-([[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]феніл]аміно]-карбоніл]-окси]етил](метил)-
45 аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат гідрофторид (1:2)



Отримували у вигляді білої твердої речовини (81 %) з транс-4-[[2-[[[4-([[(2R)-2-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]-метил]-2,5-

дифторфеніл]аміно}-карбоніл)окси]етил}(метил)аміно]циклогексилгідрокси-(ди-2-тієніл)ацетату (проміжний продукт 145; 0,29 г, 0,32 моля) і триетиламінітригідрофториду (0,22 мл, 1,39 моля) за експериментальною методикою, описаною в прикладі 1. Отриману неочищену речовину вимочували в ацетонітрилі і отримували шукану сполуку.

5 МСНР (m/z): 783(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,37 (m., 4H); 1,71 (m., 2H); 1,92 (m., 2H); 2,21 (s., 3H); 2,42 (b.s., 1H); 2,66 (m., 4H); 3,72 (m., 2H); 4,11 (m., 2H); 4,69 (b.s., 1H); 5,05 (m., 1H); 6,47 (d., J=12 Гц, 1H); 6,88-6,93 (m., 1H); 6,97 (m., 2H); 7,09 (m., 3H); 7,25 (m., 2H); 7,46 (d., J=6 Гц, 2H); 8,14 (d., J=12 Гц, 1H); 9,50 (s., 1H); 10,35 (b.s., 1H).

10 Проміжний продукт 146-2,2-Диметилбут-3-енова кислота.

2,11 мл (20,31 моля) Діетиламіну розчиняли в 9 мл ТГФ в колбі Шленка. Після охолодження до -78 °C додавали 8,60 мл (21,5 моля) н-бутиллітію. Розчин перемішували при 0 °C протягом 15 хв. Систему повторно охолоджували до -78 °C і по краплях додавали розчин 1,0 г (9,69 моля) (Е)-2-метилбутіл-2-енової кислоти в 9 мл ТГФ. Жовтий розчин перемішували протягом 30 хв при 0 °C і ще раз охолоджували до -78 °C. За краплях повільно додавали 0,92 мл диметилсульфату в 22 мл ТГФ. Систему перемішували при -78 °C протягом 30 хв і протягом 1 год. при кімнатній температурі. Потім додавали надлишок води і тричі промивали діетиловим ефіром. Водний шар при 0 °C підкислювали концентрованою хлористоводневою кислотою і тричі екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали розсоллом, сушили і концентрували і отримували сполуку, достатньо чисту для використання в подальшому синтезі.

20 Проміжний продукт 147-N-[4-({трет-Бутил(диметил)силіл)-окси}метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]-2,2-диметилбут-3-енамід.

0,87 г (7,62 моля) 2,2-Диметилбут-3-енової кислоти розчиняли в 1,79 мл (24,51 моля) тіонілхлориду і систему перемішували протягом 4 год. при 100 °C. Надлишок тіонілхлориду випарювали і залишок розчиняли в 28 мл ТГФ і при -20 °C повільно додавали до розчину проміжного продукту 39 (2,1 г; 6,12 моля) і 1,71 мл (12,27 моля) тріетиламіну в 32 мл ТГФ. Систему перемішували протягом 20 хв при -20 °C і при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену речовину виливали в 75 мл 4 % розчину гідрокарбоната натрію і сполуку екстрагували за допомогою 75 мл етилацетату, який, у свою чергу, промивали водою, сушили і концентрували і отримували 2,42 г масла (цільову сполуку для проміжного продукту 39). Після очищення за допомогою хроматографічної системи SP1 (від гексану до суміші гексан: етилацетат 8:2) отримували 0,89 г чистої шуканої сполуки (вихід 37 %) у вигляді безбарвного масла.

35 Проміжний продукт 148-N-[4-({трет-Бутил(диметил)силіл)окси}-метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]-2,2-диметил-3-оксопропанамід.

0,95 г (2,39 моля) Проміжного продукту 147 розчиняли в 19 мл ТГФ. В атмосфері аргону додавали 0,56 г (4,78 моля) N-метилморфолін-N-оксиду і 0,73 мл (0,18 моля) 4 % водного розчину OsO₄. Систему перемішували при 30 °C протягом ночі. Додавали ще 0,36 мл розчину OsO₄ і перемішування продовжували протягом 6 г. Розчинники видаляли у вакуумі, залишок суспендували в 100 мл води і екстрагували за допомогою 100 мл етилацетату. Органічну фазу промивали розсоллом, сушили і концентрували. Залишок (1,08 г коричневої твердої речовини, відповідної проміжному діолу) суспендували в 8,2 мл ТГФ + 1,3 мл води. Додавали 0,77 г (3,59 моля) періодату натрію і систему перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок суспендували в 4 % розчині гідрокарбоната натрію і екстрагували за допомогою 2 × 50 мл етилацетату. Органічний шар промивали водою, сушили і концентрували і отримували 0,89 г темного масла (45 % шуканої сполуки і 55 % десилільованого похідного), що використовували на наступній стадії без обробки.

50 Проміжний продукт 149 - транс-4-[(3-({4-({трет-Бутил(диметил)силіл)окси}метил)-2-хлор-5-метоксифеніл]аміно}-2,2-диметил-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

0,63 г (1,58 моля) Проміжного продукту 148 розчиняли в 12,6 мл ТГФ. Додавали 0,69 г (1,96 моля) проміжного продукту 5 і 0,225 мл оцтової кислоти і систему перемішували при 65 °C протягом ночі. Після зовнішнього охолодження в бані з льодом додавали 1,08 г (5,11 моля) ціаноборогідриду натрію і перемішування продовжували протягом 15 хв при 5 °C і протягом 45 хв при кімнатній температурі. Розчин виливали в 50 мл 4 % розчину гідрокарбоната натрію і екстрагували за допомогою 3 × 30 мл етилацетату. Органічні фази промивали розчином гідрокарбоната натрію і розсоллом, сушили і концентрували і отримували 1,0 г коричневого масла (складна суміш, що містить 7 % шуканого продукту і 6 % відповідного десилільованого похідного), що використовували на наступній стадії синтезу без обробки.

60 Проміжний продукт 150 - транс-4-[(3-{[2-Хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл]аміно}-2,2-

диметил-3-оксопропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

1,0 г Складної суміші з проміжного продукту 149 в 20,1 мл ТГФ охолоджували до 5 °С і в цей час по краплях додавали 0,707 мл 1 н. водного розчину хлористоводневої кислоти. Систему перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Після повторного охолодження додавали 40 мл води і значення рН встановлювали рівним приблизно 8 шляхом додавання твердого NaHCO_3 . Суміш екстрагували за допомогою 2×30 мл етилацетату, промивали 4 % розчином гідрокарбоната натрію і розсоллом, сушили і концентрували. Залишок (0,88 г темного масла, що містить 11 % шуканого продукту) очищали за допомогою картриджа SP1 при елююванні за допомогою від CH_2Cl_2 до $\text{Cl}_2\text{CH}_2/\text{MeOH}$ 95:5 і отримували 0,104 г майже білої твердої речовини (за даними ВЕРХ чистота становила 67 %).

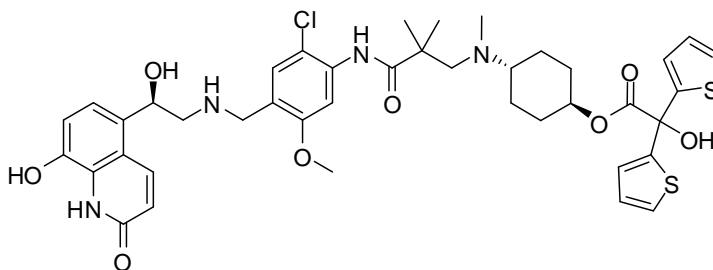
Проміжний продукт 151 - транс-4-[(3-[(2-Хлор-4-форміл-5-метоксибеніл)аміно]-2,2-диметил-3-оксопропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

104 мг Проміжного продукту 150 (чистота 67 %) розчиняли в 2,08 мл Cl_3CH і додавали 98 мг активованого MnO_2 . Систему перемішували протягом ночі при 45 °С. Після фільтрування через шар діатомової землі фільтрат концентрували і отримували 101 мг оранжевого масла (чистота 64 %), що використовували на наступній стадії без обробки.

Проміжний продукт 152 - транс-4-[(3-[(2-Хлор-4-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)-5-метоксибеніл)аміно]-2,2-диметил-3-оксопропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

101 мг Проміжного продукту 151 (чистота 64 %) розчиняли в 1 мл MeOH. Додавали 51 мг (0,13 моля) 5-((1R)-2-аміно-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-онацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931), 0,023 мл (0,13 моля) діізопропілетиламіну і 72 мг (0,34 моля) триацетоксиборогідриду натрію і систему перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год. Неочищену речовину виливали в 25 мл 4 % розчину NaHCO_3 і екстрагували за допомогою 3×15 мл етилацетату. Органічний шар промивали 4 % розчином NaHCO_3 , розсоллом, сушили і концентрували до 147 мг твердої речовини. Після очищення за допомогою хроматографічної системи SP1 (от Cl_2CH_2 до $\text{Cl}_2\text{CH}_2/\text{MeOH}$ 9:1) отримували 96 мг шуканої сполуки.

Приклад 24 - транс-4-[(3-[(2-Хлор-4-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил)-5-метоксибеніл)аміно]-2,2-диметил-3-оксопропіл)(метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.



90 мг (0,08 моля) Проміжного продукту 152 (чистота 86 % за даними ВЕРХ) розчиняли в 2,7 мл ТГФ. Додавали 0,054 мл (0,33 моля) $\text{Et}_3\text{N}(\text{HF})_3$ і систему перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок суспендували в 20 мл води: Додавали твердий NaHCO_3 до насичення, додавали 5 мл Cl_3CH і систему перемішували протягом 1 год. Додавали ще 20 мл води і хлороформ. Органічні екстракти промивали розсоллом, сушили і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2) і отримували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (чистота 98 %, вихід 44 %).

МСНР (m/z): 823(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн 1,16 (s., 6H) 1,36 (br. s., 4 H) 1,76 (br. s., 2 H) 1,94 (br. s., 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,48-2,50 (m, 1 H) 2,59 (br. s., 2 H) 2,63-2,72 (br. s., 2 H) 3,58-3,64 (m, 5 H); 3,71 (s., 3H) 4,69 (br. s., 1 H) 5,02 (br. s., 1 H) 6,46 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 6,86-6,90 (m, 2 H) 6,97 (dd, J=5,08, 3,71 Гц, 2 H) 7,06 (m., 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,46 (d., J=6 Гц, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,13 (d, J=9,89 Гц, 1 H) 10,53 (s, 1 H)

Проміжний продукт 153 - Метилловий ефір 5-хлор-4-гідрокси-2-метоксибензойної кислоти.

До суспензії 10 г (48 моля) 4-аміно-5-хлор-2-метоксибензойної кислоти в 50 мл H_2O додавали HBF_4 (16,2 мл 48 % водного розчину). Потім білий осад на фільтрі охолоджували до 0 °С і по краплях додавали NaNO_2 (3,76 г в 30 мл H_2O) (за допомогою краплинної воронки, 10 хв). Суспензія ставала яскраво жовтою. Її перемішували при цій температурі протягом 30 хв.

Білий осад збирали фільтруванням для відділення солі діазонію (маса у вологому стані: 12,97 г). Сіль діазонію суспендували в крижаній АсОН (500 мл) і отриману суспензію перемішували при 100 °С протягом 1 год. (вона перетворювалася в коричневий розчин). Її витримували при КТ протягом ще 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і коричневий маслоподібний залишок суспендували в розсолі (500 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×300 мл). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і випарювали при зниженому тиску і отримували коричневе масло, що обробляли за допомогою 0,5 М NaOH в MeOH (150 мл) і перемішували при КТ протягом 90 хв. Його перемішували при КТ протягом 3 г. Розчинник випарювали і залишок повторно розчиняли в H₂O (250 мл). Водний розчин підкислювали до pH=2 за допомогою 5 н. HCl і екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (3 × 250 мл). Осаджувалась тверда речовина, яку відфільтровували, промивали за допомогою Et₂O і сушили в сушильній шафі (45 °С, 90 хв) та отримували 4,3 г темно-коричневого твердої речовини, що відразу очищали за допомогою колонкової хроматографії на колонці Merck (80 г діоксиду кремнію, з насадкою Люера) за допомогою системи SP1 з використанням CH₂Cl₂ (A) і CH₂Cl₂/EtOAc 8:2 (B) в якості елюентів (від 0 % до 25 % B, 19 об'ємів колонки (OK) і від 25 % до 60 % B, 10 OK, 100 мл / хв). Відповідні фракції збирали та розчинник видаляли і отримували 2,9 г (вихід 27 %) біло-червоної твердої речовини.

Проміжний продукт 154-2-Хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифенол.

1,1 г (5,08 моля) Проміжного продукту 153 розчиняли в 30 мл ТГФ. Розчин охолоджували до 0 °С і по краплях додавали 9,65 мл (9,65 моля) 1М розчину LiAlH₄ в ТГФ. Систему перемішували протягом 10 хв при 0 °С, потім протягом 1 год. при КТ. Додавали 25 % надлишок розчину гідриду і перемішування продовжували протягом 2 год. при КТ і протягом 30 хв при 45 °С. Після повторного охолодження до 0 °С повільно додавали 100 мл насиченого розчину тартрату натрію-калію. Сполуку екстрагували за допомогою 2×200 мл етилацетату, який сушили і концентрували і отримували 930 мг залишку. Очистка за допомогою хроматографії (система SP1 при елююванні за допомогою від Cl₃CH до Cl₃CH/MeOH 9:1) давала 459 мг (46 % вихід) чистої шуканої сполуки.

Проміжний продукт 155 - [4-(4-Бромбутоксид)-5-хлор-2-метоксифеніл]метанол.

Суміш 391 мг (2,04 моля) проміжного продукту 154, 1,48 мл (12,27 моля) 1,4-дибромбутану і 577 мг (4,09 моля) карбонату калію в 9,2 мл ацетону в атмосфері Ar нагрівали при 75 °С в мікрохвильовій печі. Після фільтрування фільтрат концентрували і залишок очищали за допомогою хроматографії (система SP1 при елююванні від гексану до гексан / EtOAc 1:1) і отримували 264 мг вихід (39 %) шуканої сполуки.

Проміжний продукт 156 - транс-4-[[4-[2-Хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеноксид]бутил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

Розчин 230 мг (0,71 моля) проміжного продукту 155, 256 мг (0,71 моля) проміжного продукту 5 і 0,19 мл (1,4 моля) триетиламіну в 7 мл MeCN і 5 мл ТГФ нагрівали при 70 °С протягом 24 г. Розчин концентрували, додавали 85 мл Cl₃CH і 40 мл води і органічний шар промивали розсолем, сушили і концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (система SP1, від Cl₂CH₂ до Cl₂CH₂/EtOH 9:1) і отримували 170 мг (вихід 43 %) чистої шуканої сполуки.

Проміжний продукт 157 - транс-4-[[4-(2-Хлор-4-форміл-5-метоксифеноксид)бутил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

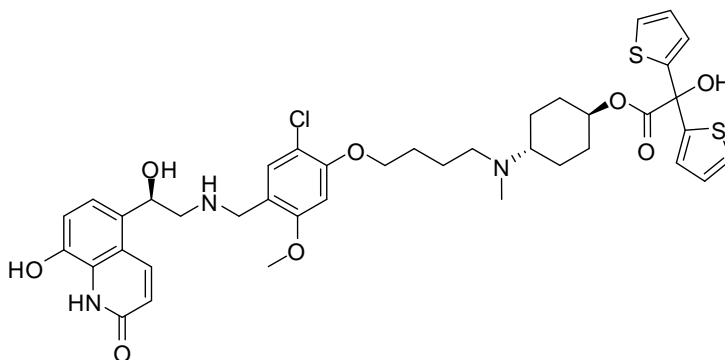
170 мг (0,29 моля) Проміжного продукту 156 розчиняли в 3,9 мл хлороформу. Порціями додавали 321 мг (3,14 моля) активованого MnO₂ протягом 45 хв і систему перемішували при 45 °С протягом 3 г. Після відфільтровування неорганічних речовин і промивки за допомогою 48 мл Cl₃CH фільтрат концентрували і отримували 167 мг шуканої сполуки, достатньо чистої для використання на наступній стадії.

Проміжний продукт 158 - транс-4-[[4-[4-(((2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил]-2-хлор-5-метоксифеноксид]бутил](метил)аміно]-циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.

163 мг (0,26 моля) Проміжного продукту 157, 125 мг (0,32 моля) 5-((1R)-2-аміно-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-онацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) і 0,056 мл (0,32 моля) діізопропілетиламіну розчиняли в 1,3 мл метанолу. Додавали 117 мг (0,52 моля) триацетоксиборогідриду натрію і систему перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 г. Розчинник видаляли у вакуумі та додавали 16 мл 4 % NaHCO₃. Сполуку екстрагували за допомогою 120 мл етилацетату і розчин сушили і концентрували і отримували залишок, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система 2) і отримували 173 мг шуканої сполуки (вихід 71 %).

Приклад 25 - транс-4-[[4-[2-Хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил)-5-метоксифеноксид]-бутил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-

тієніл)ацетат гідрофторид (1:2).



5 170 мг (0,18 моля) Проміжного продукту 158 розчиняли в 9 мл ТГФ. Додавали 0,13 мл (0,80 моля) Et₃N(HF)₃ і систему перемішували при КТ протягом ночі. Твердий залишок декантували, обробляли за допомогою MeCN і фільтрували і отримували 136 мг шуканої сполуки (вихід 88 %).

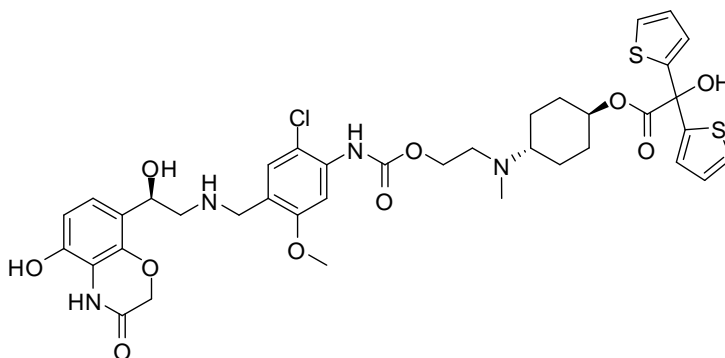
MCHP (m/z): 796(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,44 (br. s., 4 H) 1,66 (br.s., 2 H) 1,80 (br.s., 4 H) 1,98 (br.s., 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,58-2,67 (m, 2 H) 2,80 (br. s., 2 H) 3,84 (s., 3 H) 4,15 (br. s., 2 H) 4,75 (br.s., 1H) 5,21 (br. s., 1 H) 6,53 (d, J=9,05 Гц, 1 H) 6,78 (s. 1H) 6,93 – 7,04 (m, 2 H) 7,11 (m., 3H) 7,31 (br.s., 1H) 7,41 (s., 1H) 7,51 (d, J=7,5 Гц, 2 H) 8,18 (d, J=9,05 Гц, 1 H)

Проміжний продукт 159 - транс-4-{{2-[[{4-[[{2(2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}-2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-8-іл)етил]аміно]метил]-2-хлор-5-метоксифеніл]-аміно}карбоніл]окси]етил}(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)-ацетат.

100 мг (0,25 моля) 8-[(R)-2-Аміно-1-(трет-бутилдиметилсіланокси)-етил-5-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (одержання описано в WO2008149110 проміжний продукт 65), 196 мг (0,26 моля) проміжного продукту 62 і 0,045 мл (0,26 моля) діізопропілетиламіну розчиняли в 3 мл MeOH. Додавали 157 мг (0,75 моля) триацетоксиборогідриду натрію і систему перемішували при КТ протягом 2,5 год. Додавали 50 мг (0,24 моля) триацетоксиборогідриду натрію і перемішування продовжували протягом ночі. Після трьох додаткових додавань 50 мг гідриду в кожному випадку з наступним перемішуванням протягом 2 год. розчинники видаляли і залишок обробляли за допомогою 20 мл 4 % розчину NaHCO₃. Систему ретельно екстрагували етилатоматом, який сушили і концентрували і отримували 220 мг неочищеного сполуки. Після очищення за допомогою хроматографії (система SP1 при елююванні за допомогою від Cl₃CH до Cl₃CH/MeOH 9:1) отримували 147 мг шуканої сполуки (вихід 59 %).

Приклад 26 - транс-4-[[2-[[[2-Хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-8-іл)етил)аміно]метил]-5-метоксифеніл]-аміно]карбоніл)окси]етил}(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат.



140 мг (0,15 моля) Проміжного продукту 159 розчиняли в 6 мл ТГФ. В атмосфері аргону додавали 0,15 мл (0,94 моля) Et₃N (HF) 3 і систему перемішували при КТ протягом 18 год. і зовні охолоджували в бані ацетон / твердий діоксид вуглецю. Надосадову рідину відкидали і маслоподібний залишок перемішували протягом 5 хв з 8 мл ТГФ, який також відкидали. Залишок обробляли за допомогою 8 мл MeCN протягом 10 хв і отриману таким чином тверду речовину відфільтровували, промивали невеликою кількістю MeCN і етиловим ефіром і сушили

у вакуум-ексикаторі при 40 °С протягом 2 год. Отримували 68 мг (вихід 52 %) чистої шуканої сполуки.

МСНР (m/z): 815(M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,36 (m., 4H); 1,72 (m., 2H); 1,91 (m., 2H); 2,22 (s., 3H); 2,42 (b.s., 1H); 2,58 (m., 2H); 2,65 (m., 2H); 3,75 (m., 5H); 4,10 (m., 2H); 4,46 (s., 2H) 4,70 (b.s., 1H); 4,89 (b.s., 1H); 6,49 (d., J=6 Гц, 1H); 6,86 (d., J=6 Гц, 1H) 6,95-6,99 (m., 2H); 7,06 (m., 2H); 7,20 (s., 1H); 7,25 (b.s., 1H); 7,37 (s., 1H); 7,47 (d., J=6 Гц, 1H); 8,99 (s., 1H); 9,92 (b.s., 1H).

Проміжний продукт 160 - Метил-9-метил-9Н-ксантен-9-карбоксилат.

3,25 г (13,53 моля) Метил-9Н-ксантен-9-карбоксилату розчиняли в 70 мл ТГФ, розчин охолоджували в бані з льодом і при підтримці температури, що дорівнює 0 °С, по краплях додавали 10,15 мл (20,29 моля) 2М розчину ДАВ (дізопропіламід літію). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 год. по краплях додавали 1,68 мл (27,06 моля) йодметану і систему перемішували при КТ протягом ночі. Розчин виливали в надлишок насиченого розчину хлориду амонію і тричі екстрагували етиловим ефіром. Після промивання розсолем, розчин сушили і концентрували і отримували червонуватий залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (Cl₃CH/гексан от 1:3 до 1:1) і отримували 2,6 г шуканої сполуки (вихід 75 %) у вигляді білої твердої речовини.

Проміжний продукт 161 - транс-4-[(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)-аміно]циклогексил-9-метил-9Н-ксантен-9-карбоксилат.

405 мг (1,59 моля) Проміжного продукту 160 і 420 мг (1,83 моля) проміжного продукту 3 розчиняли в 40 мл толуолу. Додавали 32 мг (0,80 моля) гідриду натрію (60 % суспензія в парафіні) і систему переганяли при 150 °С (температура зовнішньої лазні), поки не збиралося 30 мл толуолу. Додавали ще 30 мл толуолу і повторно проводили перегонку. Цю операцію повторювали двічі. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок фракціонували в суміші етилового ефіру / 4 % водний розчин NaHCO₃. Органічний шар промивали розсолем, сушили і концентрували і отримували 650 мг жовтуватого масла, що містить 83 % шуканої сполуки, яку використовували на наступній стадії синтезу без обробки.

Проміжний продукт 162 - транс-4-(Метиламіно)циклогексил-9-метил-9Н-ксантен-9-карбоксилат.

650 мг (1,19 моля) Проміжного продукту 161 (чистота 83 %) розчиняли в 2,5 мл діоксану. Додавали 0,5 мл (2,0 моля) 4М розчину HCl в діоксані додавали і систему перемішували при КТ протягом 2 год. Додавали ще 0,5 мл 4М HCl в діоксані, потім перемішували протягом ночі. Додавали етиловий ефір і воду і водний шар підлужували до pH 9 карбонатом калію і двічі екстрагували етилацетатом. Після сушіння і концентрування отримували 318 мг (вихід 63 %) шуканої сполуки (чистота 100 %) у вигляді світло-коричневого масла.

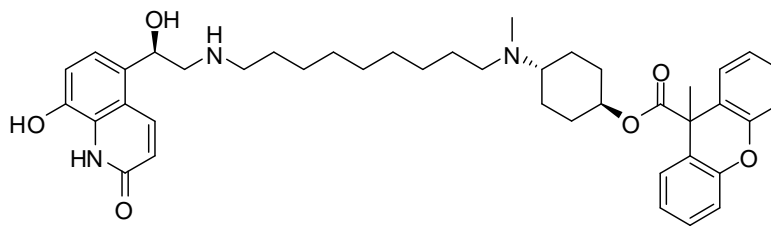
Проміжний продукт 163 - транс-4-[(9-Бромноніл)(метил)аміно]циклогексил-9-метил-9Н-ксантен-9-карбоксилат.

318 мг (0,90 моля) Проміжного продукту 162 розчиняли в 12 мл ТГФ. Додавали 0,728 мл (3,61 моля) 1,9-дибромнонану і 0,19 мл (1,36 моля) триетиламіну і систему перемішували при 50 °С протягом 24 год. Додавали ще 0,19 мл тріетиламіну і перемішування при 50 °С продовжували протягом ночі. Після ще одного додавання 1,9-дибромнонану (0,911 мл; 4,5 моля) і 72 год. перемішування при 70 °С розчинники видаляли, додавали етиловий ефір і тверді речовини (триетиламонійгідробромід) відфільтровували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою хроматографічної системи SP1 і отримували 220 мг (вихід 42 %) шуканої сполуки.

Проміжний продукт 164 - транс-4-[(9-[(2R)-2-[(трет-Бутил(диметил)силіл)окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)ноніл)(метил)аміно]циклогексил-9-метил-9Н-ксантен-9-карбоксилат.

220 мг (0,40 моля) Проміжного продукту 163, 156 мг (0,40 моля) (2R)-2-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамініацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) і 140 мг (1,66 моля) гідрокарбонату натрію в 5 мл диметилацетамід перемішували при 60 °С протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок піддавали розподілу в системі етилацетат / вода. Органічний шар промивали водою, сушили і концентрували і отримували залишок, який очищали за допомогою хроматографії (система SP1 при елюванні за допомогою від Cl₃CH до Cl₃CH/EtOH 9:1) і отримували 93 мг (вихід 29 %) шуканої сполуки.

Приклад 27 - транс-4-[(9-[(2R)-2-Гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)ноніл)(метил)аміно]циклогексил-9-метил-9Н-ксантен-9-карбоксилат



68 мг (0,08 моля) Проміжного продукту 164 розчиняли в 2 мл ТГФ. Додавали 0,068 мл (0,42 моля) триетиламіногідрофториду і систему перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 4 г. Надосадову рідину відкидали і решту жовтуватого масла промивали додатково кількістю ТГФ шляхом перемішування протягом ночі. Розчинник повторно відкидали і залишок сушили протягом ночі в вакуум-ексикаторі при 30 °С. Отримували 30,0 мг (46 % вихід) шуканої сполуки у вигляді твердої речовини (чистота 100 % за даними ЗЕРХ (зверхефективна рідинна хроматографія)).

МСНР (m/z): 696(M+1)⁺.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,17-1,37 (br.s., 18H) 1,44-1,65 (br.s., 4H) 1,67-1,79 (с.s., 6H) 2,11 (s., 3H) 2,25-2,38 (br.s., 4H) 2,75 (t., 2H) 2,87 (br.s., 2H) 3,60 (m., 1H) 4,57 (m., 1H); 5,18 (m., 1H), 6,53 (d., J=12 Гц, 1H), 6,93 (d., J=6 Гц, 1H) 7,06-7,16 (с.s., 5H) 7,23-7,34 (с.s., 4H) 8,16 (d., J=6 Гц, 1H).

Проміжний продукт 165 - транс-4-[(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)-аміно]циклогексил-(2R)-циклопентил(гідрокси)фенілацетат

До розчину 1500 мг (6,81 моля) (2R)-циклопентил(гідрокси)-фенілоцтовій кислоти (одержання описано в публікації J.Med.Chem. 1977, 20(12), 1612-17 і WO2002/053564) в 20 мл ТГФ додавали 1320 мг (8,14 моля) карбонілдіімідазолу. Після перемішування протягом 2 год. при КТ додавали ще 1000 мг карбонілдіімідазолу і перемішування продовжували протягом ще 2 год. До розчину 2810 мг (12,25 моля) проміжного продукту 3 в 20 мл ТГФ 300 мг (7,50 моля) додавали 60 % гідрид натрію і розчин перемішували протягом 3 год. при КТ. Після утворення розчину алкоксидами додавали розчин імідазоліду і отриману систему перемішували при КТ протягом ночі. Розчин виливали в надлишок води з льодом і екстрагували етиловим ефіром. Органічний розчин послідовно промивали 4 % розчином NaHCO₃, водою і розсолем. Після сушіння і концентрування в вакуумі залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (від гексану до Cl₃CH) і отримували 1900 мг (вихід 65 %) чистої шуканої сполуки.

МСНР (m/z): 432 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 166 - транс-4-(Метиламіно)циклогексил-(2R)-циклопентил(гідрокси)фенілацетат

2,08 г (4,82 моля) Проміжного продукту 165 розчиняли в 60 мл діоксану. Додавали 9,50 мл 4 н. розчину хлориду водню в діоксані і систему перемішували при КТ протягом 72 г. Після розподілу в системі діетиловий ефір / вода водну фазу промивали ефіром, підлужували твердим карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Після сушіння і концентрування отримували 1,37 г чистої шуканої сполуки у вигляді безбарвного масла.

МСНР (m/z): 332 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 167 - транс-4-[(2-Гідроксиетил)(метил)аміно]-циклогексил-(2R)-циклопентил(гідрокси)фенілацетат

З використанням як вихідної речовини проміжного продукту 166 і за тією ж методикою, яка описана для проміжного продукту 60, отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла з виходом 58 %.

МСНР (m/z): 376 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 168 - транс-4-[[2-[[[2-Хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл]окси]етил](метил)аміно]циклогексил-(2R)-циклопентил(гідрокси)фенілацетат

З використанням в якості вихідних речовин проміжних продуктів 167 і 59 і за тими ж методиками, які описані для проміжних продуктів 61 і 62, за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (гексан / діетиловий ефір від 10:0 до 5:5) отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла з виходом 30 %.

МСНР (m/z): 589 (M+1)⁺.

Проміжний продукт 169 - транс-4-[[2-[[[2-Хлор-4-форміл-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл]окси]етил](метил)аміно]циклогексил-(2R)-циклопентил(гідрокси)фенілацетат

З використанням в якості вихідної речовини проміжного продукту 168 і за тією ж методикою, яка описана для проміжного продукту 43 отримували шукану сполуку з виходом 77 %.

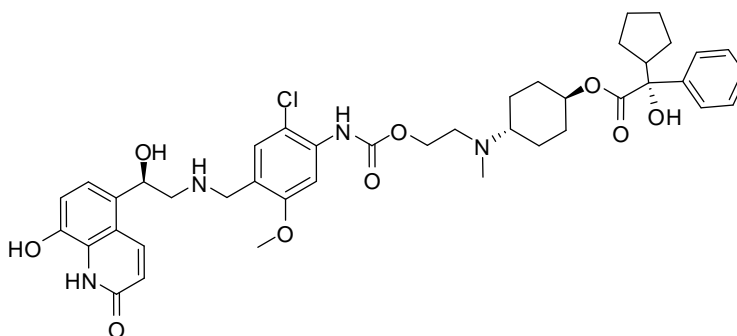
МСНР (m/z): 587 (M+1)+.

Проміжний продукт 170 - транс-4-[[2-[[[4-[[[(2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил]-2-хлор-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил]-(метил)аміно]циклогексил-(2R)-циклопентил(гідрокси)фенілацетат

З використанням в якості вихідної речовини проміжного продукту 169 і (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамініацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) і за тією ж методикою, яка описана для проміжного продукту 64 (очистка за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (CH₂Cl₂/EtOH від 10:0 до 9:1), отримували шукану сполуку з виходом 54 %.

МСНР (m/z): 905 (M+1)+.

Приклад 28 - транс-4-[[2-[[[2-Хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно}метил]-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]окси]етил]-(метил)аміно]циклогексил-(2R)-циклопентил(гідрокси)фенілацетат



З використанням в якості вихідної речовини проміжного продукту 170 і за тією ж методикою, яка описана в прикладі 12, отримували шукану сполуку з виходом 37 %.

МСНР (m/z): 791 (M+1)+.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн: 1,12-1,61 (m, 12 H), 1,63-1,82 (m, 3 H), 1,86-1,95 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,37-2,45 (m, 1 H), 2,60-2,68 (m, 2 H), 2,69-2,89 (m, 3 H), 3,74 (s, 5 H), 4,05-4,14 (t, 2 H), 4,50-4,62 (m, 1 H), 5,06-5,14 (m, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 6,50 (d, J=9,89 Гц, 1 H), 6,92 (d, J=7,97 Гц, 1 H), 7,07 (d, J=7,97 Гц, 1 H), 7,16-7,40 (m, 5 H), 7,53-7,60 (m, 2 H), 8,11 (d, J=9,89 Гц, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 10,35 (br. s., 1 H).

Проміжний продукт 171 - транс-4-[(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)-аміно]циклогексил-(2S)-циклопентил(гідрокси)-2-тієнілацетат

До розчину 450 мг (1,99 моля) (2S)-циклопентил (гідроксі) 2-тієнілоцтової кислоти (одержання описано в публікації J.Med.Chem. 1977, 20 (12), 1612-17 і WO2002/053564) в 6 мл ТГФ додавали 387 мг (2,39 моля) карбонілдіімідазолу. Після перемішування протягом 3 год. при КТ додавали ще 387 мг карбонілдіімідазолу і перемішування продовжували протягом ще 2 год. До розчину 822 мг (3,58 моля) проміжного продукту 3 в 2 мл ТГФ додавали 87 мг (2,18 моля) 60 % гідриду натрію і розчин перемішували протягом 5 год. при КТ. Після утворення розчину алкоксидами додавали розчин імідазоліду і отриману систему перемішували при КТ протягом ночі. Розчин виливали в надлишок води з льодом і екстрагували етиловим ефіром (2×100 мл). Органічний розчин послідовно промивали за допомогою 4 % NaHCO₃ розчином, водою і розсоллом. Після сушіння і концентрування в вакуумі отримували 1048 мг жовтуватого масла, що містить 60 % шуканого продукту, і його використовували на наступній стадії синтезу без обробки.

Проміжний продукт 172 - транс-4-(Метиламіно)циклогексил-(2S)-циклопентил(гідрокси)2-тієнілацетат

1048 мг (1,44 моля) Проміжного продукту 171 розчиняли в 24 мл діоксану. Додавали 4,80 мл 4 н. розчину хлориду водню в діоксані і систему перемішували при КТ протягом 24 г. Після розподілу в системі діетиловий ефір / вода водну фазу промивали ефіром, підлужували твердим гідрокарбонат калію і екстрагували етилацетатом. Після сушіння і концентрування отримували 295 мг (вихід 59 %) чистої шуканої сполуки у вигляді безбарвного масла.

МСНР (m/z): 338 (M+1)+.

Проміжний продукт 173 - транс-4-[(2-Гідроксиетил)(метил)аміно]-циклогексил-(2S)-циклопентил(гідрокси)2-тієнілацетат

З використанням в якості вихідної речовини проміжного продукту 172 і за тією ж методикою, яка описана для проміжного продукту 60, отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла з виходом 73 %.

МСНР (m/z): 382 (M+1)+.

5 Проміжний продукт 174 - транс-4-[[2-[[[2-Хлор-4-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл]окси]етил](метил)аміно]циклогексил-(2S)-циклопентил(гідрокси)2-тієнілацетат

З використанням в якості вихідних речовин проміжних продуктів 173 і 59 і за тими ж методиками, які описані для проміжних продуктів 61 і 62, за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (C12CH2/MeOH від 10:0 до 9:1) отримували шукану сполуку у вигляді безбарвного масла з виходом 50 %.

МСНР (m/z): 595 (M+1)+.

15 Проміжний продукт 175 - транс-4-[[2-[[[2-Хлор-4-форміл-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл]окси]етил](метил)аміно]циклогексил-(2S)-циклопентил(гідрокси)2-тієнілацетат

З використанням в якості вихідної речовини проміжного продукту 174 і за тією ж методикою, яка описана для проміжного продукту 43, отримували шукану сполуку з виходом 86 %.

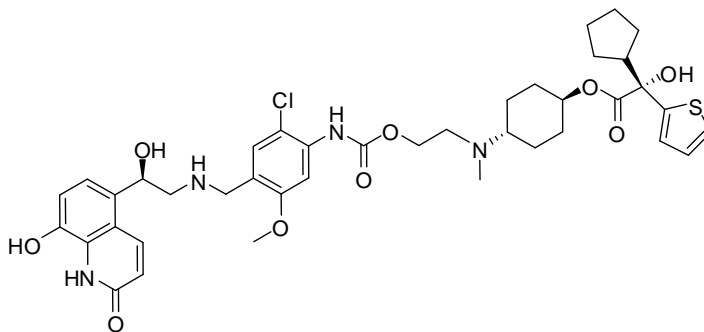
МСНР (m/z): 593 (M+1)+.

20 Проміжний продукт 176 - транс-4-[[2-[[[4-[[[(2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-2-хлор-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл]окси]етил]-(метил)аміно]циклогексил-(2S)-циклопентил(гідрокси)2-тієнілацетат

25 З використанням в якості вихідної речовини проміжного продукту 175 і (2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етанамінійацетату (отримували відповідно до синтезу 8 в US20060035931) і за тією ж методикою, яка описана для проміжного продукту 64 (очистка за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (CHCl3/EtOH від 10:0 до 9:1), отримували шукану сполуку з виходом 72 %.

МСНР (m/z): 911 (M+1)+.

30 Приклад 29 - транс-4-[[2-[[[2-Хлор-4-[[[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]метил]-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл]окси]етил](метил)аміно]циклогексил-(2S)-циклопентил(гідрокси)2-тієнілацетат



35 З використанням в якості вихідної речовини проміжного продукту 176 і за тією ж методикою, яка описана в прикладі 12, отримували шукану сполуку з виходом 59 %.

МСНР (m/z): 797 (M+1)+.

40 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн: 1,18-1,58 (m, 12 H), 1,65-1,77 (m, 2 H), 1,78-1,86 (m, 1 H), 1,89-2,00 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,37-2,47 (m, 1 H), 2,61-2,69 (m, 3 H), 2,70-2,77 (m, J=5,22 Гц, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,77 (s, 2 H), 4,10 (t, J=5,77 Гц, 2 H), 4,53-4,65 (m, 1 H), 5,11 (t, J=5,91 Гц, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 6,49 (d, J=9,89 Гц, 1 H), 6,89-6,98 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,06-7,09 (m, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,38 (d, J=1,10 Гц, 1 H), 8,12 (d, J=9,89 Гц, 1 H), 8,99 (s, 1 H) 10,37 (br. s., 1 H).

Біологічні дослідження

45 Тест 1: Дослідження зв'язування адренергічних рецепторів β1 і β2 людини

50 Дослідження зв'язування адренергічних рецепторів бета-1 і бета-2 людини проводили з використанням наявних у продажу мембран, приготовлених з клітин Sf9, в яких вони зверхекспресовані (Perkin Elmer). Суспензії мембран (16 мкг / лунка для бета-1 і 5 мкг / лунка для бета-2) в буфері для аналізу (75 mM Tris [трис (гідроксиметиламінометан)] / HCl з додаванням 12,5 mM MgCl₂ і 2 mM ЕДТК (етилендіамінтетраоцтова кислота) pH=7,4) інкубували з 0,14 або 0,6 нМ 3H-CGP12177 (Amersham) для рецепторів бета-1 і бета-2 відповідно при

кінцевому об'ємі, рівному 250 мкл, в 96-лункових планшетах GFC Multiscreen (Millipore), попередньо оброблених буфером для аналізу, що містить 0,3 % PEI (поліетиленімін) (Sigma). Неспецифічне зв'язування досліджували в присутності 1 мкМ пропранололу. Інкубацію проводили протягом 60 хв при кімнатній температурі і при обережному струшуванні. Реакції зв'язування зупиняли шляхом фільтрування і промивання за допомогою 2,5 об'ємів Tris / HCl 50 мМ рН=7,4. Спорідненість кожної досліджуваної сполуки до рецептора визначали з використанням 10 різних концентрацій і проводили по 2 рази. Значення IC₅₀ розраховували за допомогою програмного забезпечення Activity Base, що випускається фірмою IDBS, і чотирьохпараметричного логарифмічного рівняння.

Встановлено, що переважні сполуки, пропоновані в цьому винаході, характеризуються значеннями IC₅₀ для рецептора β_2 , що дорівнюють менше 20 нМ, бажано менше 10 нМ.

Тест 2: Дослідження зв'язування мускаринових рецепторів M₁, M₂, M₃, M₄ і M₅ людини

Дослідження зв'язування мускаринових рецепторів M₁, M₂, M₃, M₄ і M₅ людини проводили з використанням наявних у продажу мембран (Perkin Elmer), приготованих з клітин CHO-K1.

Дослідження зв'язування радіоліганду проводили в 96-лункових планшетах, виготовлених з поліпропілену, при повному обсязі, що дорівнює 200 мкл. Всі реагенти розчиняли в буфері для аналізу (ЗФФ (забуферений фосфатом фізіологічний розчин) з кальцієм і магнієм, SIGMA), за винятком сполук, які розчиняли в ДМСО 100 %. Неспецифічне зв'язування (НСС) визначали в присутності 1 мкМ атропіну.

[³H]-NMS використовували в якості радіоліганда при концентрації, рівній 1 нМ для M₂, M₃ і M₅ і 0,3 нМ для M₁ і M₄. [³H]-NMS і антагоністи інкубували з мембранами, які експресують мускаринові рецептори людини M₁, M₂, M₃, M₄ і M₅ при концентраціях, рівних 8,1, 10, 4,9, 4,5 і 4,9 мкг / лунка відповідно.

Після інкубації протягом 2 год. при обережному струшуванні 150 мкл реакційної суміші переносили в фільтруючі планшети 96 GF / C (Millipore), попередньо протягом 1 год. оброблені промивним буфером (Tris 50 мМ; NaCl 100 мМ; рН: 7,4), що містить 0,05 % PEI (Sigma). Зв'язаний і вільний [³H]-NMS поділяли за допомогою швидкого вакуумного фільтрування в колекторі фірми Millipore і чотири рази промивали охолодженим льодом промивним буфером. Після сушіння протягом 30 хв в кожну лунку додавали 30 мкл OPTIPHASE Supermix і за допомогою сцинтиляційного лічильника для мікропланшетів Microbeta вимірювали радіоактивність.

Спорідненість кожної досліджуваної сполуки до рецепторів визначали з використанням 10 різних концентрацій і проводили по 2 рази. Значення IC₅₀ розраховували за допомогою програмного забезпечення Activity Base, що випускається фірмою IDBS, і чотирьохпараметричного логарифмічного рівняння.

Бажані сполуки, пропоновані в цьому винаході, характеризуються значеннями IC₅₀ для рецептора M₃, рівними від 0,1 до 10 нМ, переважно від 0,1 до 5 нМ, більш переважно від 0,1 до 2 нМ.

Приклад	Значення IC ₅₀ для зв'язування, нМ	
	β_2	M3
1	6,4	0,2
2	36	1,3
9	8,5	1,1
10	6,7	2,2
12	1,6	1,6
13	2,2	2,1
15	2,1	1,0
16	4,8	2,0
18	13	1,6
20	5,3	0,7
22	4,5	1,4
25	9,6	0,3
26	0,38	1,7
28	1,3	8,5
29	1,1	3,8

Тест 3: Визначення агоністичної активності по відношенню до β_2 адренергічних рецепторів і тривалості впливу на ізольовані кільця трахеї морських свинок

Вихідні розчини лікарських засобів отримували розчиненням сполук у дистильованій воді. Деякі їх них розчиняли з використанням максимально 10 % поліетиленгліколю 300 та / або 1 % 1 н. HCl Ізопреналінгемісульфат, який поставляла фірма Sigma (code I 5752), розчиняли в дистильованій воді. Потім вихідні розчини розводили в розчині Кребса-Хенселейта (NaCl 118 мМ, KCl 4,7 мМ, CaCl₂ 2,52 мМ, MgSO₄ 1,66 мМ, NaHCO₃ 24,9 мМ, KH₂PO₄ 1,18 мМ, глюкоза 5,55 мМ, піруват натрію 2 мМ) і для кожної сполуки готували розчини різних діапазонів концентрацій.

Активність сполук по відношенню до кілець трахеї оцінювали за методикою (Cortijo et al., Eur J Pharmacol. 1991, 198, 171-176). Коротенько, методика полягала в наступному: Дорослих самців морських свинок (400-500 г) вбивали ударом по голові з негайним знекровленням (через черевну аорту). Трахеї вирізали і поміщали в чашки Петрі в розчин Кребса. Залишки сполучної тканини відрізали і просвіт обережно промивали розчином Кребса. Кожну трахею розрізали на одиничні кільця. Спочатку до хряща з обох боків гладких м'язів прикріплювали бавовняні нитки. Кільця розрізали по ділянці, розташованому навпроти місця кріплення гладкої мускулатури. Потім один кінець кільця прикріплювали до датчика деформації, а інший кінець прикріплювали до інкубатору органів при залишковій напрузі, що дорівнює 1 г, і зміни напруги для кілець вимірювали за допомогою ізометричного датчика сили TRI 201, 202 (Panlab, Spain). Потім тканини для стабілізації витримували протягом 1 год. в ваннах з кожухом для органів, що містять розчин Кребса при 37 °С, через який пропускали газований 5 % CO₂ в кисні.

На початку експерименту додавали ізопреналін при концентрації, що дорівнює 0,1 мкМ, для розслаблення досліджуваних кілець. Потім препарати двічі промивали розчином Кребса і для встановлення рівноваги витримували протягом 15-30 хв. Кожну сполуку вводили в діапазоні зростаючих і що накопичуються концентрацій (від 0,01 нМ до 0,1 мкМ) при максимальному часу витримання між кожним введенням, що дорівнює 30 хв. Після досягнення максимального ефекту (досягнення повного розслаблення) препарати кілець промивали кожні 15 хв протягом 1 год. В кінці експерименту у кожен препарат вводили 0,1 мкМ ізопреналіну для забезпечення максимального розслаблення.

Агоністичну активність визначали шляхом оцінки накопичувально зростаючих концентрацій досліджуваних сполук, приготованих в розчині Кребса. Вимірювали амплітуду кожної відповіді і її представляли у відсотках від максимального розслаблення, викликаного ізопреналіном. Активність досліджуваних сполук виражали в абсолютних значеннях (у вигляді концентрації, необхідної для розслаблення, що становить 50 %, EC₅₀).

Для кожної сполуки також визначали час, що минув від моменту припинення введення лікарського засобу, до встановлення 50 %-го відновлення (T₅₀ завершення при максимальному часу, рівному 60 мін).

Бажані сполуки, пропоновані в цьому винаході, характеризуються значеннями EC₅₀, що дорівнюють менше 3 нМ.

Тест 4: Агоністична активність по відношенню до β₁ адренергічних рецепторів у стимульованому електричним струмом лівому передсерді щура

Вихідні розчини лікарських засобів отримували розчиненням сполук у дистильованій воді. Деякі їх них розчиняли з використанням максимально 10 % поліетиленгліколю 300 та / або 1 % 1 н. HCl. Ізопреналінгемісульфат, який поставляла фірма (code I 5752), розчиняли в дистильованій воді. Потім вихідні розчини розводили в розчині Кребса-Хенселейта (NaCl 118 мМ, KCl 4,7 мМ, CaCl₂ 2,52 мМ, MgSO₄ 1,66 мМ, NaHCO₃ 24,9 мМ, KH₂PO₄ 1,18 мМ, глюкоза 5,55 мМ, піруват натрію 2 мМ) і для кожної сполуки готували розчини різних діапазонів концентрацій.

Самців щурів Wistar (150-250 г) вбивали шляхом оглушення і вивиху шийного відділу хребта. Серце витягували і поміщали в описаний раніше розчин Кребса. Ліве передсердя відрізали і поміщали у ванни з кожухом для органів, що містять 30 мл розчину Кребса при 37 °С, через які пропускали 5 % CO₂ в кисні. Ізольовані ліві передсердя за допомогою бавовняної нитки приєднували до ізометричного датчику сили TRI 201, 202 (Panlab, Spain) при залишковій напрузі, що дорівнює 0,5 р. Датчики з'єднували з системою PowerLab system 8/30 (ADInstruments, Australia) для вимірювання напруги. Тканини поміщали в стимулятор Hugo Sachs Electronic type D7806 (Harvard Apparatus, Germany), працюючий при частоті 1 Гц (зверхмаксимальна напруга, 0,1 мс) і потім витримували протягом 45 хв для стабілізації вимірювань вихідних скорочень.

Для перевірки відповіді передсердь у ванну двічі додавали 1 мкМ азопреналіну. Після перевірки відповіді органи двічі промивали розчином Кребса і витримували для розслаблення протягом приблизно 15 хв. Сполуки оцінювали в діапазоні зростаючих і що накопичуються концентрацій (від 1 нМ до 10 мкМ) та їх додавали кожні 10-15 хв для забезпечення стабільного

ефекту. Після дослідження сполуки в останній концентрації передсердя промивали розчином Кребса і повторно додавали ізопреналін 1 мкМ для перевірки того, чи досягнуто максимальне скорочення.

Активність по відношенню до β_1 визначали шляхом кількісного вивчення скорочення, викликаного кожною дозою сполуки, у порівнянні з реакцією, викликану 1 мкМ ізопреналіна, яку вважали максимальною і тому рівною 100 %. Будували відповідні інтегральні залежності реакції та значення активності висловлювали у вигляді концентрації, необхідної для забезпечення скорочення, що становить 50 % від максимального (EC_{50}).

Бажані сполуки, пропоновані в цьому винаході, характеризуються відношеннями значень EC_{50} для тестів 4 і 3, що становлять більше 1000.

Тест 5: Антагоністична активність по відношенню до мускаринових рецепторів і агоністична активність по відношенню до бета-адренергічних рецепторів, початок і завершення дії на стимульовану електричним струмом трахею морської свинки

Дорослих самців морських свинок (400-500 г) вбивали ударом по голові з наступним знекровленням. Трахеї вирізали і поміщали в чашки Петрі в розчин Кребса. Залишки сполучної тканини відрізали і просвіт обережно промивали розчином Кребса. Кожну трахею розрізали на кільця, містять 3-4 хрящових кільця, і кільця розрізали по хрящам з боку, протилежного смужці гладких м'язів. Для приєднання тензодатчика до одного кінця смужки прикріплювали довгу бавовняну нитку, а до іншого кінця прикріплювали бавовняну петлю для закріплення тканини в камері для обливання.

Методологія обливання тканини описана раніше (Coleman & Nials, 1989). Препарати закріплювали у ванні для обливання Type 840 (Harvard Apparatus, Germany) при залишковій напрузі, що дорівнює 1 м. Протягом всього експерименту смужки трахеї при 37 °C обливали зі швидкістю, рівною 2 мл / хв, насиченим киснем (5 % CO_2 в O_2) розчином Кребса-Хенселейта, що містить 2,8 мкМ індометацину. Біполярні платинові електроди розміщували паралельно і дуже близько від обливаємої тканини. Потім тканини витримували протягом 1 год. для стабілізації.

Ця методологія дозволяє досліджувати загальну розслаблюючу активність, включаючи антагоністичну активність по відношенню до мускаринових рецепторів і агоністичну активність по відношенню до рецептора бета-2. Для усунення маскуванню антагоністичну активності сполук по відношенню до мускаринових рецепторів до розчину Кребса додавали бета-антагоніст (пропранолол при кінцевій концентрації, що дорівнює 1 мкМ). Розчин Кребса, що містить пропранолол, вводили протягом всього дослідження.

Стимулювання електричним струмом проводили за допомогою прямокутних імпульсів протягом 10 с кожні 2 хв при частоті, яка дорівнює 5 Гц, і тривалості, що дорівнює 0,1 мс (Coleman & Nials, 1989). У кожному експерименті напругу вибирали з урахуванням виду залежності напруга - відповідь в діапазоні 8-16 В і з вибором зверхмаксимальної напруги в межах 10-15 % від максимальної реакції. Для визначення вихідних значень смужки трахеї стимулювали протягом не менше 20 хв (10 піків) при цій зверхмаксимальній напрузі.

Вихідні розчини лікарських засобів отримували розчиненням сполук у дистильованій воді. Деякі їх них розчиняли з використанням максимально 10 % поліетиленгліколю 300 та / або 1 % 1 н. HCl. Потім вихідні розчини розводили в розчині Кребса-Хенселейта і для кожної сполуки готували розчини різних діапазонів концентрацій.

Активності визначали шляхом введення досліджуваного сполуки у збільшенні концентрації протягом 60 хв. Ступінь кожного ефекту визначали і виражали у відсотках від придушення вихідної реакції скорочення, викликану електричним струмом. Активність антагоністів мускаринових рецепторів - агоністів бета-адренергічного рецептора виражали в абсолютних значеннях (концентрація, необхідна для індукування інгібування на 50 %, EC_{50}).

Тривалість дії визначали після обливання протягом 60 хв досліджуваною сполукою при концентрації, здатної привести до розслаблення, що становить 50 % -80 % від максимального скорочення.

T_{50} початку визначається, як час, що минув від моменту додавання лікарського засобу до встановлення реакції, що становить 50 % від максимальної (T_{max}). T_{max} визначається, як час, що минув від моменту додавання лікарського засобу до встановлення максимальної реакції. T_{50} закінчення визначається, як час, що минув від моменту припинення додавання лікарського засобу до встановлення відновлення розслаблення на 50 %. Закінчення дії також представляють у вигляді вираженого у відсотках відновлення через 8 годин після закінчення додавання лікарського засобу.

Деякі сполуки, пропоновані в цьому винаході, характеризуються значеннями EC_{50} , рівними менше 5 нМ для загальної активності, і менш 10 нМ для активності по відношенню до M3, і

значення T50 закінчення складають більше 450 хв.

Тест 6: Викликаний ацетилхоліном або викликаний гістаміном бронхостенозом у анестезованих морських свинок

Це дослідження *in vivo* використовували для оцінки бронхозахисних впливів досліджуваних сполук, що мають одночасно антагоністичну активність відносно до мускаринових рецепторів і агоністичну активність по відношенню до β_2 адренергічних рецепторів.

Досліджувані сполуки розчиняли в дистильованій воді. Деякі з них було необхідно розчиняти з використанням максимально 1 % HCl або 1 % NaOH і / або 2 % поліетиленгліколю 300. Використовували ацетілхолінгідрохлорид, гістаміндігідрохлорид і пропранололгідрохлорид, що випускаються фірмою Sigma-Aldrich (St. Louis, Mo, USA) та їх розчиняли у фізіологічному розчині.

Самців морських свинок (450-600 г) тримали при постійній температурі, дорівнює 22 ± 2 °C, вологості, що дорівнює 40-70 %, при 10-кратній заміні повітря в клітці на годину. Використовували штучне освітлення циклами по 12 год. (від 7 год. ранку до 7 год. вечора). До введення тваринам досліджуваних сполук вони проходили акліматизацію протягом не менше 5 днів. Протягом 18 годин до проведення експерименту тварини голодували і в необмеженій кількості отримували воду.

Морських свинок піддавали впливу аерозолей досліджуваної сполуки або розчинника. Ці аерозолі утворювали з водних розчинів за допомогою розпилювача Devilbiss (Model Ultraneb 2000, Somerset, PA, USA). Суміш газів ($\text{CO}_2=5$ %, $\text{O}_2=21$ %, $\text{N}_2=74$ %) подавали через розпилювач зі швидкістю 3 л / хв. Цей розпилювач під'єднували до клітки, виготовленої з поліметакрилату ($17 \times 17 \times 25$ см), в яку для кожного дослідження поміщали по одній тварині. Кожна морська свинка перебувала в клітці всього протягом 10 хв. Сполуку або розріджувач подавали через 0 і 5 хв протягом 60 с (розпорошували приблизно 5 мл розчину).

Вводили аерозолі, що містять сполуки при концентраціях, рівних від 0,1 до 100 мкг / мл. Бронхозахисний вплив досліджуваних сполук через 1 або 24 год. після введення з використанням системи FinePointe™ RC System (Buxco Research Systems; Wilmington, NC, USA).

Морських свинок анестезували шляхом внутрішньом'язової ін'єкції кетаміну (69,8 мг / кг), ксілазіну (5,6 мг / кг) і ацепромазіну (1,6 мг / кг) в обсязі, що становить 1 мл / кг. При необхідності анестезію посилювали за допомогою додаткових внутрішньом'язових ін'єкцій зазначеної вище анестезуючої суміші. Потім тваринам встановлювали канюлю і їх поміщали в плетизмограф (# PLY4214, Buxco Research Systems; Wilmington, NC, USA) і температуру підтримували дорівнює 37 °C. Вентилюючий насос встановлювали на дихальний об'єм, рівний 10 мл / кг, при швидкості, дорівнює 60 вдихів / хв, і в стравохід вставляли трубку для виміру тиску, створюваного легеньми. У яремну вену також вставляли поліетиленовий катетер (Portex Ltd.) Для доставки внутрішньовенного болюсу ацетилхоліну або гістаміну з 3-хвилинними інтервалами. Після герметизації камери вимірювали потоки за допомогою пневмотахографа, розташованого на стінці плетизмографа. Ці зміни потоку і тиску реєстрували за допомогою системи FinePointe™ RC System (Buxco Research Systems; NC, USA) та оцінювали опір дихальних шляхів (СП) у анестезованих тварин (програму забезпечення BioSystem XA, version 2.10 for Windows; Buxco Research Systems; NC, USA).

Після того як вихідні значення опору дихальних шляхів ставали рівними 0,1-0,3 см H₂O/мл/с, починали дослідження легень. Після періоду стабілізації (3-5 хв), бронхоспазм викликали шляхом внутрішньовенного введення болюсу ацетилхоліну (10 і 15 мкг / кг) або гістаміну (5 і 10 мкг / кг). Реакцію бронхоспазму при використанні 15 мкг / кг ацетилхоліну використовували для розрахунку повного інгібуючого впливу для кожної групи піддослідних тварин і проводили зіставлення з реакцією для контрольної групи. При внутрішньовенному введенні гістаміну (10 мкг / кг) для ініціювання бронхостенозом інгібуювання цієї реакції у груп тварин, що піддавалися впливу, відображало агоністичну активність по відношенню до β_2 адренергічному рецептору. Крім того, для виділення антагоністичною активністю по відношенню до мускаринових рецепторів в моделі бронхостенозом, викликаного ацетилхоліном, тваринам за 15 хв до введення ацетилхоліну вводили пропранолол (5 мг / кг, внутрішньовенно), сполуку, що блокує активність рецептора β .

Потім загальний бронхозахисний вплив кожної вдихуваної сполуки і окремо агоністичну активність по відношенню до β_2 адренергічному рецептору і антимускаринову активність оцінювали шляхом визначення концентрації досліджуваної сполуки, яка призводила до становлячого 50 % придушення бронхоспазму (IC_{50}) при трьох різних умовах: агоністична активність по відношенню до β_2 адренергічному рецептору після викликаного гістаміном бронхоспазму, антагоністична активність по відношенню до мускаринових рецепторів при

введенні пропранололу до викликаного ацетилхоліном бронхоспазму і комбінація обох впливів при придушенні викликаного ацетилхоліном бронхоспазму.

Вплив всіх сполук досліджували через 1 год. і 24 год. після введення дози для оцінки тривалості загального бронхозахисного впливу, а також окремих компонентів - агоністичної активності по відношенню до β_2 адренергічному рецептору і антагоністичну активності по відношенню до мускаринових рецепторів.

Деякі сполуки, пропоновані в цьому винаході, характеризуються значеннями IC_{50} , рівними менш 5 мкг / мл через 1 год. і менше 25 мкг / мл через 24 год.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Фармацевтичні композиції зазвичай можуть міститися в разовій дозованої формі і їх можна приготувати з будь з методик, добре відомих у фармацевтиці. Всі методики включають стадію об'єднання активного інгредієнта (інгредієнтів) з носієм. Зазвичай препарати готують шляхом рівномірного і ретельного об'єднання активного інгредієнта з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями чи з обома типами носіїв і при необхідності формувань продукту в потрібний препарат.

Комбінації, пропоновані в цьому винаході, придатні для перорального введення, можуть являти собою окремі форми, такі як капсули, облатки або таблетки, кожна з які містить задану кількість активного інгредієнта; порошки або гранули; розчини або суспензії у водній рідині або в неводній рідині; або рідкі емульсії типу масло-у-воді, або рідкі емульсії типу вода-в-маслі. Активний інгредієнт також може являти собою болюс, електуарій або пасту.

Сироп зазвичай являє собою суспензію або розчин сполуки або солі в рідкому носії, наприклад, етанолі, арахісовому маслі, оливковій олії, гліцерині або воді, до якого доданий ароматизатор або барвник.

Якщо композиція являє собою таблетку, то можна використовувати будь-який фармацевтичний носій, що зазвичай використовується для приготування твердих препаратів. Приклади таких носіїв включають стеарат магнію, тальк, желатин, камідь акації, стеаринову кислоту, крохмаль, лактозу і сахарозу.

Таблетку можна виготовити шляхом пресування або формування, необов'язково з доданням одного або більшої кількості допоміжних інгредієнтів. Пресовані таблетки можна виготовити шляхом проведеного в підходящій машині пресування активного інгредієнта в сипкій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаного зі сполучним, змащувальним агентом, інертним розчинником, поверхнево-активним або диспергуючим агентом.

Формовані таблетки можна виготовити шляхом проведеного в підходящій машині формувань суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. На таблетки необов'язково можуть бути нанесені покриття або насічки і їх можна виготовити так, щоб забезпечити повільне або регульоване вивільнення такого, що міститься в них активного інгредієнта.

Якщо комбінація являє собою капсулу з твердого желатину, то підходящою є будь-яка стандартна методика капсулювання з використанням зазначених вище носіїв. Якщо препарат являє собою капсулу з м'якого желатину, то можна використовувати будь-який фармацевтичний носій, що зазвичай застосовується для приготування дисперсій або суспензій, наприклад, водні камеді, целюлози, силікати або масла, і їх поміщають в капсулу з м'якого желатину.

Сухі порошкоподібні композиції, призначені для місцевого введення в легені шляхом інгаляції, можуть, наприклад, знаходитися в капсулах або картриджах, виготовлених, наприклад, з желатину, або блістерах, виготовлених, наприклад, з ламінованої алюмінієвої фольги, призначених для використання в інгаляторах або пристроях для вдихання порошків. Зазвичай препарати містять порошкоподібну суміш для інгаляції сполуки, що пропонується в цьому винаході, відповідну порошкоподібну основу (носій), таку як лактоза або крохмаль. Переважним є використання лактози.

Кожна капсула або картридж що зазвичай може містити від 2 до 150 мкг кожного терапевтично активного інгредієнта. Альтернативно, активний інгредієнт (інгредієнти) може міститися в них без інертних наповнювачів.

Упаковка препарату може бути застосовною для видачі однієї або декількох доз. У разі видачі декількох доз композиція може бути попередньо дозована або дозуватися під час використання. У зв'язку з цим інгалятори для сухих порошків поділяють на три групи: (а) що містять одну разову дозу, (б) містять кілька разових доз і (с) багатодозові пристрої.

У випадку інгаляторів першого типу разові дози відважені і поміщені виготовлювачем в невеликі контейнери, які в більшості випадків являють собою капсули з твердого желатину. Капсулу слід витягти з окремої коробочки або упаковки та вставити в приймальну частину інгалятора. Потім капсулу необхідно розкрити або прорізати за допомогою стрижнів або ріжучих

пластин, щоб під час інгаляції частина вдихуваного потоку повітря пройшла через капсулу і захопила порошок або вивела порошок з капсули через ці отвори за рахунок відцентрової сили. Після інгаляції порожню капсулу слід видалити з інгалятора. У більшості випадків для вставки і видалення капсули інгалятор необхідно розбирати і для деяких пацієнтів ця операція може бути

5 скрутною і неприємною.

Іншими недоліками, пов'язаними з використанням капсул з твердого желатину для інгаляції, є (а) поганий захист від надходження вологи з повітря навколишнього середовища, (b) складність розтину або розрізання капсули, якщо вона раніше перебувала в середовищі з граничними значеннями відносної вологості, що призводить до її руйнування або

10 розтріскування, і (с) можливе вдихання шматочків капсули. Крім того, для ряду інгаляторів, в яких використовуються капсули, є дані про неповну вилучення вмісту (наприклад, Nielsen et al, 1997).

Деякі капсульні інгалятори містять магазин, з якого окремі капсули можна направити в приймальну частину інгалятора, в якій відбувається розтин і витяг засобу, як це описано в

15 WO92/03175. Інші капсульні інгалятори містять магазини що повертаються з камерами для капсул, які для витягання дози можна розташувати на шляху потоку повітря (наприклад, WO91/02558 і GB2242134). Разом з блістерними інгаляторами вони належать до типу інгаляторів, що містять кілька разових доз, в яких міститься обмежена кількість разових доз, закріплених на диску або стрічці.

Блістерні інгалятори забезпечують кращий захист від впливу вологи, ніж капсульні інгалятори. Порошок стає доступним після прорізання захисного шару або фольги блістера або відшаровування захисної фольги. Якщо замість диска використовують блістерну стрічку, то кількість доз можна збільшити, але пацієнтові незручно замінювати використану стрічку. Тому такі пристрої часто є одноразовими і містять дозуючу систему і пристрій для переміщення

25 стрічки і розтину сегментів блістеру.

Багатодозові інгалятори не містять попередньо відміряні кількості порошкоподібної композиції. Вони містять відносно великий контейнер і дозуючий пристрій, яким управляє пацієнт. Контейнер містить багато доз, які окремо відокремлюються від маси порошку шляхом об'ємного витіснення. Існують різні дозуючі пристрої, включаючи обертові мембрани (описані в

30 EP0069715) або диски (описані в GB2041763; EP0424790; DE4239402 і EP0674533), обертові циліндри (описані в EP0166294; GB2165159 і WO92/09322) та обертові усічені конуси (описані в WO92/00771), всі вони містять порожнини, які повинні заповнитися порошком з контейнера. В інших багатодозових пристроях є мірні плунжери з центральними або периферійними поглибленнями для відбору певного об'єму порошку з контейнера в роздавальну камеру або в повітропровід (описані в EP0505321, WO92/04068 і WO92/04928) або ковзаючі мірні заслінки, такі як Genuair® (раніше називалися Novolizer SD2FL), які описані в WO97/000703, WO03/000325 і WO03/061742.

Однією з головних задач при конструюванні багатодозових інгаляторів є відтворюване дозування.

40 Порошкоподібний препарат повинен мати гарну і стабільну сипучість, оскільки заповнення відміряючих дози ємностей або порожнин відбувається в основному під дією сили тяжіння.

Для перезаправних однодозових і багатодозових інгаляторів точність і відтворюваність дозування може бути гарантована виробником. З іншого боку, багатодозові інгалятори можуть містити набагато більше доз і кількість заправок для завантаження препарату зазвичай менше.

45 Оскільки в багатодозових пристроях потік повітря що вдихається часто проходить через відміряючу дозу порожнину і оскільки в масивних і жорстких системах які вимірюють багатодозових інгаляторів цей що вдихається потік повітря не забезпечує перемішування, порошкоподібна маса просто витягується з порожнини і при її викиді відбувається лише незначна дезагломерація.

50 Тому необхідні незалежні засоби дезагломерації. Однак на практиці вони не завжди включені в конструкцію інгалятора. Внаслідок наявності в багатодозових пристроях великої кількості доз засобу дезагломерації повинні звести до мінімуму налипання порошку на внутрішні стінки повітропроводів і / або повинна бути можливою регулярна очистка цих частин, які не впливають на дози, що залишилися в пристрої. У деяких багатодозових інгаляторах використовуються одноразові контейнери з лікарськими засобами, які можна замінити після

55 видачі встановленої кількості доз (наприклад, WO97/000703). Для таких багатодозових інгаляторів багаторазового застосування, в яких використовуються одноразові контейнери з лікарськими засобами, вимоги щодо виключення накопичення лікарського засобу є навіть більш суворими.

60 Поряд із введенням за допомогою інгаляторів для сухих порошоків композиції, пропонувані в

цьому винаході, можна вводити за допомогою аерозолей, з використанням газів-пропелентів або за допомогою так званих атомізаторів, за допомогою яких розчини фармакологічно активних речовин можна розпорошувати при високому тиску, так що утворюється повітряна дисперсія вдихуваних частинок. Перевагою цих атомізаторів є те, що при використанні газів-пропелентів з них можна видати весь вміст.

Такі атомізатори описані, наприклад, у WO91/14468 і у WO97/12687.

Розпилювальні композиції для місцевого введення в легені шляхом інгаляції можна, наприклад, приготувати у вигляді водних розчинів або суспензій або у вигляді аерозолей, що вводяться з пристроїв, що знаходяться під тиском, таких як дозуючий інгалятор, з використанням відповідного зрідженого пропеленту. Аерозольні композиції, придатні для інгаляції, можуть являти собою суспензію або розчин і зазвичай містять активний інгредієнт (інгредієнти) і відповідний пропелент, такий як фторвуглеводень або що містить водень хлорфторвуглеводень, або їх суміші, переважно гідрофторалкани, наприклад дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, переважно 1, 1,1,2-тетрафторетан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан або їх суміш. В якості пропеленту також можна використовувати діоксид вуглецю або інший відповідний газ.

Аерозольна композиція може не містити інертні наповнювачі або може необов'язково містити додаткові інертні наповнювачі, які використовуються при складанні композиції, добре відомі в даній галузі техніки, такі як поверхнево-активні речовини, наприклад, олеїнову кислоту або лецитин і допоміжні розчинники, наприклад, етанол. Композиції під тиском зазвичай тримають в ємності (наприклад, алюмінієвої ємності), закритій клапаном (наприклад, дозуючим клапаном) і забезпеченим пусковим пристроєм з мундштуком.

Бажано, щоб лікарські засоби, призначені для введення шляхом інгаляції, мали певний розмір частинок. Розмір частинок, оптимальний для введення шляхом інгаляції в бронхи, зазвичай дорівнює 1-10 мкм, переважно 2-5 мкм. Частки розміром більше 20 мкм зазвичай є занадто великими для введення в дрібні повітряні шляхи. Для утворення частинок такої величини розмір отриманих частинок активного інгредієнта можна зменшити звичайним чином, наприклад, шляхом мікронізації. Необхідну фракцію можна відокремити шляхом повітряної сепарації або просіювання. Бажано, щоб частинки були кристалічними.

Хорошої відтворюваності дози мікронізованих порошоків домогтися важко внаслідок їх поганої сипучості і надзвичайно високої схильності до агломерації. Для підвищення ефективності сухих порошкоподібних композицій необхідно, щоб частини всередині інгалятора були великими, але ставали дрібними при попаданні в дихальні шляхи. Для цього зазвичай використовують інертний наповнювач, такий як лактоза або глюкоза. Розмір частинок інертного наповнювача зазвичай набагато більше, ніж у часток вдихуваного лікарського засобу, що пропонується в цьому винаході. Якщо інертним наповнювачем є лактоза, то зазвичай вона буде міститися у вигляді розмолотої лактози, переважно у вигляді кристалічного моногідрату альфа-лактози.

Такі, що знаходяться під тиском аерозольні композиції зазвичай поміщають в ємності, забезпечені клапаном, переважно дозуючим клапаном. Ємності необов'язково можуть бути покриті пластмасою, наприклад, полімером фторованих вуглеводнів, як це описано в WO96/32150. Ємності забезпечені пусковим пристроєм для трансбуккального введення.

Типові композиції для назального введення включають зазначені вище для інгаляції і додатково включають не знаходяться під тиском композиції у вигляді розчину або суспензії в інертному розчиннику, такому як вода, необов'язково в комбінації зі звичайними інертними допоміжними речовинами, такими як буфери, протимікробні засоби, агенти для регулювання тонічності і агенти, що міняють в'язкість, які їх можна вводити за допомогою назального насоса.

Типові шкірні і черезшкірні композиції містять звичайний водний або неводний розріджувач і являють собою, наприклад, крем, мазь, лосьйон або пасту або такі, що знаходяться в формі що містять лікарські засоби пластири, пов'язки або мембрани.

Переважно, якщо комбінація являє собою разову дозовану форму, наприклад, таблетку, капсулу або дозуючий аерозольний пристрій, так щоб пацієнт міг ввести разову дозу.

Переважно, якщо кожна дозована форма містить від 0,5 до 500 мкг і більш переважно від 5 мкг до 100 мкг сполуки, що пропонується в цьому винаході.

Зрозуміло, кількість кожного активного інгредієнта, необхідна для забезпечення терапевтичного ефекту, буде змінюватися в залежності від конкретного активного інгредієнта, шляху введення, суб'єкта, що лікується, і конкретного підданого лікуванню порушення або захворювання.

Активні інгредієнти можна вводити від 1 до 6 разів на добу, так щоб проявилася необхідна активність. Активні інгредієнти переважно вводити 1 або 2 рази на добу.

Прикладами підходящих інгібіторів PDE4, які можна об'єднувати із сполуками, пропонованими в цьому винаході, є бенафентрін дімалеат, етазолат, денбуфіллін, роліпрам, ціпамфіллін, зардаверін, арофіллін, філамінаст, тіпелукаст, тофіміласт, пікламіласт, толафентрін, мезопрам, дротаверінгідрохлорид, ліріміласт, рофлуміласт, ціломіласт, оглеміласт, апреміласт, тетоміласт, філамінаст, (R)-(+)-4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-фенілетил]піридин (CDP-840), N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1H-індол-3-іл]-2-оксоацетамід (GSK-842470), 9-(2-фторбензил)-N6-метил-2-(трифторметил)аденін (NCS-613), N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-8-метоксифеніл-5-карбоксамід (D-4418), 3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксибензил]-6-(етиламіно)-8-ізопропіл-3H-пуригідрохлорид (V-11294A), 6-[3-(N,N-диметилкарбамоіл)фенілсульфоніл]-4-(3-метоксифеніламіно)-8-метилхінолін-3-карбоксамідгідрохлорид (GSK-256066), 4-[6,7-діетокси-2,3-біс(гідроксиметил)-нафталін-1-іл]-1-(2-метоксиетил)піридин-2(1H)-он (T-440), (-)-транс-2-[3'-(3-(N-циклопропілкарбамоіл)-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1-іл)-3-фторбіфеніл-4-іл]-циклопропанкарбонова кислота (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-карбметокси-4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифторметоксифеніл)-циклогексан-2-он, цис-[4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифторметоксифеніл)-циклогексан-1-ол, CDC-801, 5(S)-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-3(S)-(3-метилбензил)піперидин-2-он (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) і солі, заявлені у WO03/097613, WO2004/058729, WO2005/049581, WO2005/123693 і WO2005/123692

Прикладами підходящих кортикостероїдів і глюкокортикоїдів, які можна об'єднувати із сполуками, пропонованими в цьому винаході, є преднізолон, метілпреднізолон, дексаметазон, дексаметазон ціпелат, нафлорт, дефлазакорт, галопредонацетат, будезонід, беклометазон дипропіонат, гідрокортизон, тріамцінолонацетонід, флуоцинолону ацетонід, флуоцинонід, клокортолон півалат, метілпреднізолонацетонат, дексаметазонпальмітоат, тіпедан, гідрокортизонацетонат, преднікарбат, алклометазондіпропіонат, галометазон, метілпреднізолонсулפטанат, мометазонфураат, рімексолон, преднізолонфарнезілат, ціклезонід, бутіксортпропіонат, RPR-106541, депродонпропіонат, флутіказонпропіонат, флутіказонфураат, галобетазолпропіонат, лотепреднолетабонат, бетаметазонбутиратпропіонат, флунізолід, преднізон, дексаметазонфосфат натрію, триамцінолон, бетаметазон-17-валерат, бетаметазон, бетаметазондіпропіонат, 21-хлор-11-бета-гідрокси-17-альфа-[2-(метилсульфаніл)ацетокси]-4-прегнен-3,20-діон, дезізобутирилціклезонід, гідрокортизонацетат, гідрокортизонсукцинат натрію, NS-126, преднізолонфосфат натрію і гідрокортизонпробутат, преднізолонметасульфобензоат натрію і клобетазолпропіонат.

Особливо бажана фармацевтична композиція, пропонована в цьому винаході, належить до сполуки формули (I) і терапевтично ефективній кількості одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів, вибраних з групи, що включає мометазонфураат, ціклезонід, будезонід, флутіказонпропіонат, флутіказонфураат, роліпрам, рофлуміласт, ціломіласт і сполуки, заявлені у WO03/097613, WO2004/058729, WO2005/049581, WO2005/123693 і WO2005/123692

Ще більш краща фармацевтична композиція, пропонована в цьому винаході, містить сполуку формули (I) і терапевтично ефективну кількість одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів, вибраних з групи, що включає мометазонфураат, ціклезонід, будезонід, флутіказонпропіонат, флутіказонфураат, роліпрам, рофлуміласт і ціломіласт

Таким чином, в одному об'єкті цього винаходу композиція містить сполуку формули (I) і кортикостероїд. Особливо бажаними кортикостероїдами є вибрані з групи, що включає мометазонфураат, ціклезонід, будезонід, флутіказонфураат і флутіказонпропіонат.

В іншому об'єкті цього винаходу композиція містить сполуку формули (I) і інгібітор PDE4. Особливо бажаними інгібіторами PDE4 є вибрані з групи, що включає роліпрам, рофлуміласт, ціломіласт і сполуки, заявлені в WO03/097613, WO2004/058729, WO2005/049581, WO2005/123693 і WO2005/123692. Композиція може додатково містити кортикостероїд, вибраний з групи, що включає мометазонфураат, ціклезонід, будезонід, флутіказонфураат і флутіказонпропіонат.

В іншому бажаному варіанті здійснення цього винаходу композиція містить сполуку формули (I) і терапевтично ефективну кількість мометазонфураату. Композиція необов'язково додатково містить інгібітор PDE4.

Комбінації, пропоновані в цьому винаході, можна застосовувати для лікування респіраторних захворювань, для яких можна очікувати, що застосування бронхорозширюючих засобів призведе до сприятливого ефекту, наприклад, астми, гострого або хронічного бронхіту, емфіземи або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Активні сполуки комбінації і інгібітори PDE4, кортикостероїди або глюкокортикоїди можна вводити спільно в одній фармацевтичній композиції або в різних композиціях, призначених для роздільного, одночасного, спільного або послідовного введення одним або різними шляхами.

Мається на увазі, що всі активні засоби вводяться одночасно або через дуже невеликі проміжки часу. Альтернативно, один або два активних засоби можна приймати вранці, а інші (інші) - пізніше протягом дня. В іншому варіанті один або два активних засоби можна приймати два рази на день, а інші (інші) - один раз на день, в той же час, коли один раз вводять засіб, що приймається два рази в день, або окремо. Переважно щонайменше два, і більш переважно всі ці активні засоби, приймати спільно в один і той же час. Переважно щонайменше два і більш переважно всі активні засоби вводити у вигляді суміші.

Композиції активних речовин, пропонувані в цьому винаході, переважно вводити у вигляді композицій для інгаляції, що застосовуються за допомогою інгаляторів, переважно інгаляторів для сухих порошоків, однак можлива будь-яка інша форма парентерального або перорального введення. У цьому винаході введення інгаляційної композиції є переважно формою введення, в особливості для лікування обструктивних захворювань легень або для лікування астми.

Додаткові відповідні носії для препаратів активних сполук, пропонувані в цьому винаході, наведені в публікації Remington: The Science i Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000. Наведені нижче не обмежуючі приклади ілюструють фармацевтичні композиції, пропонувані в цьому винаході.

ПРИКЛАДИ ПРЕПАРАТІВ

Приклад препарату 1 (суспензія для перорального введення)

Інгредієнт	Кількість
Активна сполука	3 мг
Лимона кислота	0,5 г
Хлорид натрію	2,0 г
Метилпарабен	0,1 г
Гранульований цукор	25 г
Сорбіт (70 % розчин)	11 г
Veegum K	1,0 г
Ароматизатор	0,02 г
Барвник	0,5 мг
Дистильована вода	скільки потрібно до 100 мл

Приклад препарату 2 (тверда желатинова капсула для перорального введення)

Інгредієнт	Кількість
Активна сполука	1 мг
Лактоза	150 мг
Стеарат магнію	3 мг

Приклад препарату 3 (желатиновий картридж для інгаляції)

Інгредієнт	Кількість
Активна сполука (мікронізована)	0,2 мг
Лактоза	25 мг

Приклад препарату 4 (препарат для інгаляції за допомогою інгалятора для сухих порошоків)

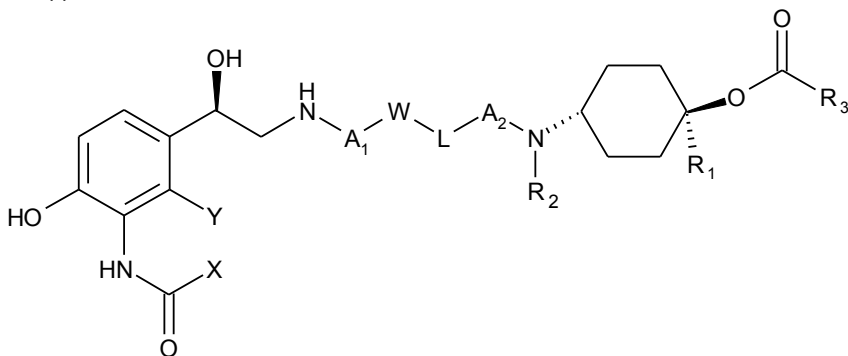
Інгредієнт	Кількість
Активна сполука (мікронізована)	15 мг
Лактоза	3000 мг

Приклад препарату 5 (препарат для багатодозового інгалятора)

Інгредієнт	Кількість
Активна сполука (мікронізована)	10 г
1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан	скільки потрібно до 200 мл

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, або дейтеровані похідні:



Формула (I)

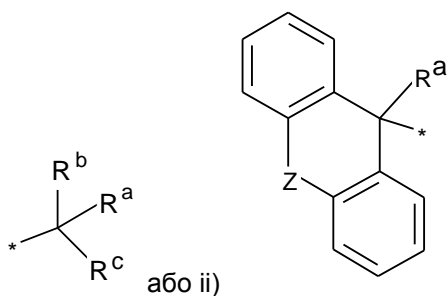
в якій:

обидва X і Y означають атом водню, або

X разом з Y утворюють групу -CH=CH-, -CH₂-O- або -S-, де у випадку -CH₂-O- метиленова група зв'язана з атомом вуглецю амідного замісника, що містить X, і атомом кисню зв'язаний з атомом вуглецю фенільного кільця, що містить Y,

R₁ і R₂ незалежно означають атом водню або C₁-C₄-алкільну групу,

R₃ означає групу формули:



i) або ii)

в якій:

R^a означає атом водню, гідроксигрупу, гідроксиметильну групу або C₁-C₄-алкільну групу,

R^b і R^c незалежно означають тієнільну групу, фенільну групу, бензильну групу або C₄-C₆-циклоалкільну групу,

Z означає безпосередній зв'язок або атом кисню, і

* означає положення приєднання R₃ до частини молекули формули (I), що залишилася,

A₁ і A₂ незалежно означають C₁-C₆-алкіленову групу, необов'язково заміщену однією або більше C₁-C₄-алкільними групами,

L означає безпосередній зв'язок, групу -O-, -NH(CO)-, -(CO)NH- або -NH(CO)O-, де у випадку -NH(CO)O- атом азоту зв'язаний з замісником W і атомом кисню зв'язаний з замісником A₂; і

W означає безпосередній зв'язок або феніленову групу, яка необов'язково містить один або більше замісників, вибраних з групи, що включає атом галогену, C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-алкоксигрупу і ціаногрупу.

2. Сполука за п. 1, в якій X разом із Y утворює групу -CH = CH- або -CH₂-O-, бажано X разом з Y утворює групу -CH=CH-.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, в якій R₁ і R₂ незалежно означають атом водню або метильну групу, бажано обидва R₁ і R₂ означають атоми водню.

4. Сполука за п. 1 або п. 2, в якій R₁ означає атом водню і R₂ означає метильну групу.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, в якій R₃ означає групу формули (ii), в якій Z означає атом кисню і R^a вибраний з атома водню, гідроксигрупи і метильної групи.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, в якій R₃ означає групу формули (i), в якій:

R^a означає атом водню, гідроксигрупу або метильну групу, бажано R^a означає гідроксигрупу,

R^b і R^c незалежно означають тієнільну групу, циклопентильну групу або фенільну групу, бажано обидва R^b і R^c означають тієнільні групи.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій A₁ і A₂ незалежно означають C₁-C₆-алкіленову групу, необов'язково заміщену однією або двома метильними групами.

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій L означає групу -O-, -NH(CO)- або -NH(CO)O-, де у випадку -NH(CO)O- атом азоту зв'язаний з замісником W і атом кисню зв'язаний з замісником A₂; бажано L означає -O- або -NH(CO)-.
9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій W означає феніленову групу, яка
5 необов'язково містить один або два замісники, вибрані з групи, що включає атом хлору, метильну групу, метоксигрупу і ціаногрупу, переважно феніленова група містить два замісники, вибрані з групи, що включає атом хлору, метильну групу, метоксигрупу і ціаногрупу.
10. Сполука за п. 1, в якій
X разом з Y утворює групу -CH=CH- або -CH₂-O-,
10 R₁ означає атом водню або метильну групу,
R₂ означає атом водню або метильну групу,
R₃ означає групу формули (i), в якій R^a означає гідроксигрупу і R^b і R^c незалежно вибрані з фенільної групи, циклопентильної групи і тієнільної групи, або R₃ означає групу формули (ii), в якій R^a означає метильну групу і Z означає атом кисню,
- 15 A₁ і A₂ незалежно означають C₁-C₆-алкіленову групу, необов'язково заміщену однією або двома металічними групами,
L вибраний з групи, що включає безпосередній зв'язок, групи -O-, -NH(CO)- і -NH(CO)O-, і
W означає безпосередній зв'язок або феніленову групу, яка необов'язково містить один або два
замісники, вибрані з атома хлору, атома фтору, метоксигрупи і ціаногрупи.
- 20 11. Сполука за п. 10, в якій
X разом з Y утворює групу -CH=CH-,
R₁ означає атом водню,
R₂ означає атом водню або метильну групу,
R₃ означає групу формули (i), в якій R^a означає гідроксигрупу і обидва R^b і R^c означають
25 тієнільну групу,
A₁ і A₂ незалежно означають C₁-C₆-алкіленову групу, необов'язково заміщену однією або двома метильними групами,
L вибраний з безпосереднього зв'язку, групи -O-, -NH(CO)- і -NH(CO)O-, і
W означає безпосередній зв'язок або феніленову групу, яка необов'язково містить один або два
замісники, вибрані з атома хлору, метоксигрупи і ціаногрупи.
- 30 12. Сполука за п. 11, в якій R₂ означає атом водню, L вибраний з групи -O-, -NH(CO)- і -NH(CO)O-, і W означає феніленову групу, яка містить два замісники, вибрані з атома хлору, метильної групи, метоксигрупи і ціаногрупи.
- 35 13. Сполука за п. 11, в якій R₂ означає метильну групу, L вибраний з групи -O-, -NH(CO)- і -NH(CO)O-, і W означає феніленову групу, яка містить два замісники, вибрані з атома хлору, метильної групи, метоксигрупи і ціаногрупи.
14. Сполука за п. 1, вибрана з групи:
мурашина кислота - транс-4-[(9-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)ноніл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (2:1);
40 мурашина кислота - транс-4-[(2-[4-(2-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]феноксидетил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (1:1);
мурашина кислота - транс-4-[(3-[4-(2-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил]феноксидетил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (1:1);
45 транс-4-[(2-[(6-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-етил]аміно)гексил]оксидетил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид;
транс-4-[(3-[(6-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-етил]аміно)гексил]оксидетил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид;
мурашина кислота - транс-4-[(3-[4-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил]феноксидетил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат (1:1);
50 транс-4-[(2-[4-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил]феноксидетил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид;
транс-4-[(3-[4-(2-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)пропіл]феноксидетил](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид;
55 транс-4-[(3-(2-хлор-4-[(2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)метил)-5-метоксифеніламіно)-3-оксопропіл](метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид;

- транс-4-((3-(2-хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етиламіно)метил)феніламіно)-3-оксопропіл)(метил)аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид;
- 5 транс-4-{{3-[[2-хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]-5-метоксифеноксипропіл]}(метил)аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид;
- 10 транс-4-{{2-[[[2-хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]оксіетил]}(метил)-аміно)циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид;
- 15 транс-4-[[3-[[4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]феніл]аміно]-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид (1:2);
- 20 транс-4-[[4-[[2-хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]-5-метоксифеніл]аміно]-4-оксобутил)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат;
- 25 транс-4-[[3-[[2-фтор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]-5-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат;
- 30 транс-4-[[3-[[4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]-3-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид (1:2);
- 35 транс-4-[[3-[[2,5-дифтор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]феніл]аміно]-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид (1:2);
- 40 транс-4-[[3-[[2-фтор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]феніл]аміно]-3-оксопропіл)(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид (1:2);
- 45 транс-4-[[3-[[2-хлор-4-((2-[[2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил)-5-метоксифеніл]аміно]-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид (1:2);
- 50 транс-4-[[3-[[2-хлор-4-((2-[[2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно)етил)-5-метоксифеноксипропіл]}(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид (1:2);
- 55 транс-4-[[2-[[[2-ціано-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]-5-метоксифеніл]аміно]карбоніл]-оксіетил]}(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид (1:2);
- 60 транс-4-{{2-[[[2,5-дифтор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]феніл]аміно}карбоніл]оксіетил]}(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид (1:2);
- транс-4-[[3-[[2-хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]-5-метоксифеніл]аміно]-2,2-диметил-3-оксопропіл)-(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат;
- транс-4-[[4-[[2-хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]-5-метоксифеноксипропіл]}(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетату гідрофторид (1:2);
- транс-4-{{2-[[[2-хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-8-іл)етил)аміно)метил]-5-метоксифеніл]аміно]-карбоніл]оксіетил]}(метил)аміно]циклогексилгідрокси(ди-2-тієніл)ацетат;
- транс-4-[[9-[[2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил]аміно]ноніл](метил)аміно]циклогексил-9-метил-9H-ксантен-9-карбоксилат;
- 55 транс-4-{{2-[[[2-хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]оксіетил]}(метил)аміно]циклогексил-(2R)-циклопентил(гідрокси)фенілацетат і
- 60 транс-4-{{2-[[[2-хлор-4-(((2R)-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етил)аміно)метил]-5-метоксифеніл]аміно}карбоніл]оксіетил]}(метил)аміно]циклогексил-(2S)-циклопентил(гідрокси)-2-тієнілацетат,
- або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, або дейтеровані похідні.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, призначена для лікування організму людини або тварини за допомогою терапії.
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, призначена для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, що піддається поліпшенню внаслідок впливу одночасно агоніста $\beta 2$ адренергічного рецептора і антагоніста мускаринового рецептора, де стан або захворювання переважно вибрано з групи, що включає захворювання легень, передчасні пологи, глаукому, неврологічні порушення, порушення серцевої діяльності, запалення і шлунково-кишкові порушення і більш переважно астму і хронічне або обструктивне захворювання легень.
- 5 17. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-14 разом із фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.
- 10 18. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-14 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування патологічного стану або захворювання, визначеного в п. 16.
19. Спосіб лікування суб'єкта, страждаючого від патологічного стану або захворювання, визначеного в п. 16, який включає введення зазначеному суб'єкту сполуки за будь-яким з пп. 1-14 в ефективній кількості.
- 15 20. Комбінований продукт, що містить (i) сполуку за будь-яким з пп. 1-14; і (ii) іншу сполуку, вибрану з кортикостероїду та інгібітору PDE4.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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