



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86051 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

A61K 31/47

A61K 31/4709

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) ЗАМІЩЕНІ ХІНОЛІНИ

1

2

(21) а200608717

(22) 24.01.2005

(24) 25.03.2009

(86) PCT/IB2005/000167, 24.01.2005

(31) 60/541,678

(32) 04.02.2004

(33) US

(31) 60/633,763

(32) 06.12.2004

(33) US

(46) 25.03.2009, Бюл.№ 6, 2009 р.

(72) БЕРТИНАТО ПІТЕР, КУТЮР'Є МІШЕЛЬ АНДРЕ, СА/US, ХАМАНАКА ЕРНЕСТ СЕІЧІ, ІВІНГ МАРКУС ДУГЛАС, РОБІНСОН РАЛЬФ ПЕЛТОН, МОЛ., ТІККНЕР ДЕРЕК ЛОУРЕНС

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК.

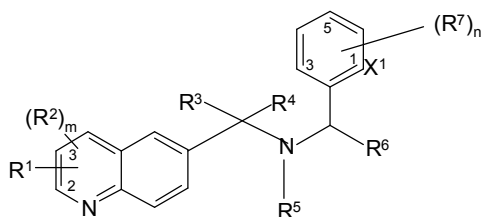
(56) EP 1 099 701 A 16.05.2001

EP 1 447 402 A 18.08.2004

WO 2004/056775 A 08.07.2004

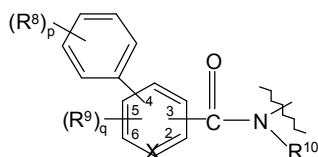
WO 2004/056777 A 08.07.2004

(57) 1.Сполука Формули (I)

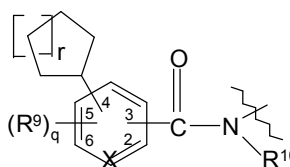


(I)

в якій:

R<sup>1</sup> є групою формули R<sup>1a</sup> або R<sup>1b</sup>R<sup>1a</sup>

або

R<sup>1b</sup>

і приєднана до 2 або 3 положення хінолінової групи Формули (I);

m є цілим числом від 0 до 2;

n є цілим числом від 0 до 4;

p є цілим числом від 0 до 5;

q є цілим числом від 0 до 3;

r є зв'язком або цілим числом від 1 до 3;

X є -N- або C(R<sup>a</sup>)-, де R<sup>a</sup> є H або R<sup>9</sup>;X<sup>1</sup> є -N- або -C(R<sup>b</sup>)-, де R<sup>b</sup> є H або R<sup>7</sup>;R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> кожен незалежно вибирають згрупи, що включає галоген, -OH, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, алкоксіалкіл-, що мі-

стить від 2 до 4 атомів вуглецю, галогензамі-

щений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, галогензаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо-, гідроксі (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, бензилокси, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкініл, -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>s</sub>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OS(O)R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>) і -S(O)<sub>s</sub>R<sup>12</sup>;кожен R<sup>c</sup> незалежно є H або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом;

s є цілим числом 1 або 2;

v є цілим числом від 0 до 2;

кожен R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> є H або взяті разом з атомом вуглецю, до

якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу;

кожен R<sup>5</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибирають з групи, що вклю-чає H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галогензаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, -C(O)R<sup>12</sup>, алкоксіалкіл-, що містить від 2

до 4 атомів вуглецю, алкілтіоалкіл-, що містить від 2

до 4 атомів вуглецю, і -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;R<sup>6</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілом, необов'язково заміщеним від 1 до

3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що

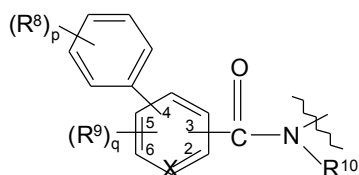
включає галоген, -OH і -CN, або

(13) C2

(11) 86051

(19) UA

$R^1$  є групою формули



і приєднана до 2 або 3 положення хінолінової групи Формули (I);

m є цілим числом від 0 до 2;

n є цілим числом від 0 до 2;

p є цілим числом від 1 до 5;

q є цілим числом від 0 до 3;

X є -N- або C(R<sup>a</sup>)-, де R<sup>a</sup> є H або R<sup>9</sup>;

X<sup>1</sup> є -N- або -C(R<sup>b</sup>)-, де R<sup>b</sup> є H або R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що включає галоген, -OH, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, алкоксіалкіл-, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, галогензаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, галогензаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіогідрокси (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкініл, -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>s</sub>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup> і -SO<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>);

кожен R<sup>c</sup> є незалежно H або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом;

s є цілим числом 1 або 2;

v є цілим числом від 0 до 2;

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> кожен є H або взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу;

R<sup>5</sup> і R<sup>10</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що включає H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галогензаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, -C(O)R<sup>12</sup>, алкоксіалкіл-, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, алкілтіоалкіл-, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, і -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

R<sup>6</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілом, необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, -OH і -CN, або

R<sup>6</sup> є піридил, фенілом або феніл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом-, у якому піридильна і фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галогензаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, галогензаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, галоген, -OH і -CN, або

R<sup>6</sup> є (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкенілом, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкінілом, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> або -CH<sub>2</sub>-W-Y, де W є -O- або -S-; і

Y вибирають з групи, що включає H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, феніл і феніл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, де (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> і -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>);

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільна група і циклоалкільний залишок циклоалкілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>12</sup> і -OR<sup>12</sup>; і

фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>12</sup> і -OR<sup>12</sup>;

кожен R<sup>11</sup> незалежно вибирають з групи, що включає H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галогензаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, що містить від 3 до 5 атомів вуглецю, і (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілтіо (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, що містить від 3 до 5 атомів вуглецю;

кожен R<sup>12</sup> є незалежно (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілом, де (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл є необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, галоген, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub> і -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>13</sup> вибирають з групи, що включає (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, фенілметил, -C(O)R<sup>16</sup> і -S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>;

R<sup>14</sup> вибирають з групи, що включає H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, феніл і феніл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-,

де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> і -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільна група і циклоалкільний залишок циклоалкілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> і -OR<sup>12</sup>; і

фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> і -OR<sup>12</sup>;

R<sup>15</sup> вибирають з групи, що включає H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, феніл, феніл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, піридил, піридил (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, -C(O)R<sup>12</sup> і -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, де (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> і -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); і

фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> і -OR<sup>12</sup>, або

R<sup>15</sup> є -(CH<sub>2</sub>)N(R<sup>17</sup>)(R<sup>18</sup>), де t є цілим числом від 2 до 4, і

R<sup>17</sup> і R<sup>18</sup>, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 кільцевих атомів, у якому кільця, що містять 5 або 6 кільцевих атомів, є необов'язково заміщеними оксогрупою і необов'язково включають додатковий гетероатом, вибраний з групи, що включає -O-, -S- і -N(R<sup>19</sup>)-; або

R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup>, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 кільцевих атомів, у якому кільця, що містять 5 або 6 кільцевих атомів, є необов'язково заміщеними оксогрупою і необов'язково включають додатковий гетероатом, вибраний з групи, що включає -O-, -S- і -N(R<sup>19</sup>)-;

R<sup>19</sup> є H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом або галогензаміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом;

$R^{16}$  є  $(C_1-C_6)$ алкілом, фенілом або феніл $(C_1-C_4)$ алкілом-, де  $(C_1-C_6)$ алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, -CN,  $(C_1-C_4)$ алкокси- і  $(C_1-C_4)$ алкілтію, і фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген,  $(C_1-C_4)$ алкіл і  $(C_1-C_4)$ алкокси-; і  $R^{20}$  вибирають з групи, що включає  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкіл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкіл $(C_1-C_6)$ алкіл-, феніл і феніл $(C_1-C_6)$ алкіл-, де  $(C_1-C_6)$ алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> і -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>);  $(C_3-C_7)$ циклоалкільна група і циклоалкільний залишок циклоалкілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу,  $(C_1-C_6)$ алкіл, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> і -OR<sup>12</sup>; і фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген,  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_1-C_6)$ алкокси-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> і -OR<sup>12</sup>; і її фармацевтично прийнятна сіль або проліки згаданої сполуки або згаданої солі.

3. Сполука за п. 1, в якій X є -C(R<sup>a</sup>)- і X<sup>1</sup> є -C(R<sup>b</sup>)-; R<sup>1</sup> приєднаний до 2 положення хінолінової групи; R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> кожен є H, -C(O)N(R<sup>10</sup>)- залишок в R<sup>1</sup>, приєднаний до 2 або 3 положення R<sup>1</sup>; і R<sup>8</sup>-несуча фенільна група або  $(C_4-C_7)$ циклоалкільна група, приєднана до 2 або 3 положення R<sup>1</sup>, не зайнятого -C(O)N(R<sup>10</sup>)-; або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за будь-яким з пунктів 1-3, в якій кожен R<sup>11</sup> незалежно вибирають з групи, що включає H,  $(C_1-C_4)$ алкіл і фторзаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл-; і кожен R<sup>12</sup> є незалежно  $(C_1-C_4)$ алкілом, необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає  $(C_1-C_4)$ алкокси- і галоген; або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким з пунктів 1, 3 і 4, в якій p є 1 або 2; m є 0 або 1; q є 0 або 1 і n є 0 або 1; -C(O)N(R<sup>10</sup>)- залишок в R<sup>1</sup>, приєднаний до 3 положення R<sup>1</sup>, і R<sup>8</sup>-несуча фенільна група або  $(C_4-C_7)$ циклоалкільна група, приєднана до 2 положення R<sup>1</sup>; і, де m є 1, R<sup>2</sup> вибирають з групи, що включає F, Cl, -CH<sub>3</sub> і -CF<sub>3</sub>; де q є 1, R<sup>9</sup> вибирають з групи, що включає F, Cl, -CH<sub>3</sub> і -CF<sub>3</sub>; де n є 1, R<sup>7</sup> вибирають з групи, що включає галоген, -OH, -CN,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, алкоксіалкіл-, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл- і галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкокси-; R<sup>8</sup> вибирають з групи, що включає галоген, -OH,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, алкоксіалкіл-, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл-, галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкокси-; R<sup>5</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибирають з групи, що включає H,  $(C_1-C_4)$ алкіл і галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл-; і R<sup>6</sup> є  $(C_1-C_{10})$ алкілом, необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, -OH і -CN, або R<sup>6</sup> є піридиллом, фенілом або феніл $(C_1-C_6)$ алкілом-, у якому фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи необов'язково заміщені від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає  $(C_1-C_4)$ алкіл, галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл-,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, галоген, -OH і -CN, або R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>W-Y, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) або -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, де R<sup>13</sup> є фенілметилом-, -C(O)R<sup>16</sup> або -S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>; або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6, в якій n є 0 або 1 і де n є 1, R<sup>7</sup> вибирають з групи, що включає F, Cl, Br,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, фторзаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл- і фторзаміщений $(C_1-C_4)$ алкокси-; і R<sup>8</sup> вибирають з групи, що включає F, Cl, Br,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, фторзаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл- і фторзаміщений $(C_1-C_4)$ алкокси-; або її фармацевтично прийнятна сіль.

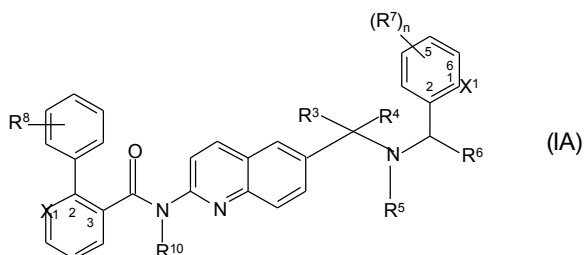
8. Сполука за будь-яким з пунктів 1-7 Формули (IA)

R<sup>5</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибирають з групи, що включає H,  $(C_1-C_4)$ алкіл і галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл-; і R<sup>6</sup> є  $(C_1-C_{10})$ алкілом, необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, -OH і -CN, або R<sup>6</sup> є піридиллом, фенілом або феніл $(C_1-C_6)$ алкілом-, у якому фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи необов'язково заміщені від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає  $(C_1-C_4)$ алкіл, галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл-,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, галоген, -OH і -CN, або R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>W-Y, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) або -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, де R<sup>13</sup> є фенілметилом-, -C(O)R<sup>16</sup> або -S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>; або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за будь-яким з пунктів 1-5, в якій p є 1 або 2; m є 0 або 1; q є 0 або 1 і n є 0 або 1; R<sup>1</sup> є R<sup>1a</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)- залишок в R<sup>1</sup>, приєднаний до 3 положення R<sup>1</sup>, і R<sup>8</sup>-несуча фенільна група, приєднана до 2 положення R<sup>1</sup>; і, де m є 1, R<sup>2</sup> вибирають з групи, що включає F, Cl, -CH<sub>3</sub> і -CF<sub>3</sub>; де q є 1, R<sup>9</sup> вибирають з групи, що включає F, Cl, -CH<sub>3</sub> і -CF<sub>3</sub>; де n є 1, R<sup>7</sup> вибирають з групи, що включає галоген, -OH, -CN,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, алкоксіалкіл-, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл- і галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкокси-; R<sup>8</sup> вибирають з групи, що включає галоген, -OH,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, алкоксіалкіл-, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл-, галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкокси-; R<sup>5</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибирають з групи, що включає H,  $(C_1-C_4)$ алкіл і галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл-; і R<sup>6</sup> є  $(C_1-C_{10})$ алкілом, необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, -OH і -CN, або R<sup>6</sup> є піридиллом, фенілом або феніл $(C_1-C_6)$ алкілом-, у якому фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи необов'язково заміщені від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає  $(C_1-C_4)$ алкіл, галогензаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл-,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, галоген, -OH і -CN, або R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>W-Y, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) або -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, де R<sup>13</sup> є фенілметилом-, -C(O)R<sup>16</sup> або -S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>; або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6, в якій n є 0 або 1 і де n є 1, R<sup>7</sup> вибирають з групи, що включає F, Cl, Br,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, фторзаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл- і фторзаміщений $(C_1-C_4)$ алкокси-; і R<sup>8</sup> вибирають з групи, що включає F, Cl, Br,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, фторзаміщений $(C_1-C_4)$ алкіл- і фторзаміщений $(C_1-C_4)$ алкокси-; або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за будь-яким з пунктів 1-7 Формули (IA)



де  $R^5$  і  $R^{10}$  є незалежно H або  $-\text{CH}_3$ ;

$n \in 0$  або 1 і, де  $n \in 1$ ,

$R^7$  вибирають з групи, що включає Cl,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкіл,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкокси- і  $-\text{CF}_3$ ;

$R^8$  вибирають з групи, що включає  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкіл,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкокси- і  $-\text{CF}_3$ , і приєднаний у 4 положенні фенільного кільця у Формулі (IA);

або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8, у якій  $R^6$  є  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  алкілом, необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген і  $-\text{OH}$ ; і

$R^3$  і  $R^4$ , взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу;

$n \in 0$  або 1 і, де  $n \in 1$ ,

$R^7$  вибирають з групи, що включає Cl,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_3$  і  $-\text{OCH}_3$ , і приєднаний у 5 або 6 положенні  $X^1$ -несучого кільця у Формулі (IA); і

$R^8$  вибирають з групи, що включає  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкіл,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкокси- і  $-\text{CF}_3$ ;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за будь-яким з пунктів 1-9, де  $R^6$  є  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  алкілом і  $n \in 0$ ;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8, у якій  $R^6$  є піридилом, фенілом або феніл $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкілом-, в якій фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкіл, галогензаміщений $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкіл-,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкокси- і галоген; і

$R^3$  і  $R^4$ , взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу;

$n \in 0$  і  $R^8$  вибирають з групи, що включає  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкіл,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкокси- і  $-\text{CF}_3$ ;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8 і 11, де  $R^6$  є піридилом;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за будь-яким з пунктів 1-9, у якій  $R^6$  є  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{CH}_2\text{-W-Y}$  або  $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ ,  $R^{13}$  є  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ;

$R^3$  і  $R^4$  взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу;

$n \in 0$ ;

$R^8$  є  $-\text{CF}_3$  або  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкілом і приєднаний у 4 положенні фенільного кільця;

$R^{16}$  є  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкілом;

$W \in \text{O}$ ;

$Y$  вибирають з групи, що включає H,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкіл, феніл і фенілметил-, де  $Y$  фенільна група і фенільний залишок фенілметильної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, Cl,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкіл і  $-\text{CF}_3$ ; і

$R^{20}$  є  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкілом необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, Cl,  $-\text{OH}$  і  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8, у якій  $R^6$  є  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})$ ; і  $R^3$  і  $R^4$ , взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8 і 14, у якій  $n \in 0$ ;  $R^{14}$  вибирають з групи, що включає H,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкіл,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$  циклоалкіл,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$  циклоалкіл $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкіл-, феніл і феніл $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкіл-,

де  $R^{14}$   $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, Cl,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCF}_3$  і  $-\text{OR}^{12}$ ;

$R^{14}$   $(\text{C}_3\text{-C}_7)$  циклоалкільна група і циклоалкільний залишок циклоалкілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, Cl, оксогрупу,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкіл,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  і  $-\text{OR}^{12}$ ; і

$R^{14}$  фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, Cl,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкіл,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкокси-,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  і  $-\text{OR}^{12}$ ;

$R^{15}$  вибирають з групи, що включає H,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  алкіл,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$  циклоалкіл,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$  циклоалкіл $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкіл-, феніл, феніл $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкіл-, піридил, піридил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкіл-,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$  і  $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ;

де  $R^{15}$   $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, Cl, оксогрупу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$  і  $-\text{OR}^{12}$ ; і

$R^{15}$  фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, Cl,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкіл,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкокси-,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  і  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ; або  $R^{15}$  є  $-(\text{CH}_2)_t\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{18})$ , де  $t$  є цілим числом від 2 до 4; і

$R^{17}$  і  $R^{18}$ , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 кільцевих атомів, у якому кільця, що містять 5 або 6 кільцевих атомів, є необов'язково заміщеними оксогрупою і необов'язково включають додатковий гетероатом, вибраний з групи, що включає  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  і  $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ ; або

$R^{14}$  і  $R^{15}$ , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 кільцевих атомів, у якому кільця, що містять 5 або 6 кільцевих атомів, є необов'язково заміщеними оксогрупою і необов'язково включають додатковий гетероатом, вибраний з групи, що включає  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  і  $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ ; і

$R^{19}$  є H,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкілом або галогензаміщеним $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  алкілом-;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8, 14 і 15, у якій  $n \in 0$ ;

$R^8$  вибирають з групи, що включає  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкіл,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкокси- і  $-\text{CF}_3$ ;

$R^{14}$  є H або  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  алкілом, необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F і Cl;

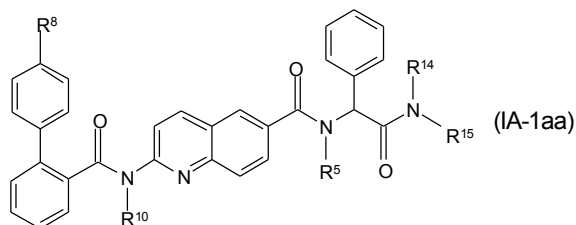
$R^{15}$  вибирають з групи, що включає H,  $(C_1-C_8)$ алкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл $(C_1-C_6)$ алкіл-, феніл, феніл $(C_1-C_6)$ алкіл-, піридил і піридил $(C_1-C_6)$ алкіл-, де  $(C_1-C_8)$ алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, Cl, оксогрупу, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> і -C(O)OR<sup>12</sup>, і

фенільна група і фенільний залишок фенілапкільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, Cl,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> і -C(O)OR<sup>12</sup>, або  $R^{14}$  і  $R^{15}$ , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 кільцевих атомів, у якому кільця, що містять 5 або 6 кільцевих атомів, необов'язково включають додатковий гетероатом, вибраний з групи, що включає -O-, -S- і -N( $R^{19}$ )-, де  $R^{19}$  є  $(C_1-C_4)$ алкілом або F-заміщеним $(C_1-C_4)$ алкілом-, або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8 і 14-16, у якій  $R^{14}$  є H або  $(C_1-C_4)$ алкілом, необов'язково заміщеним від 1 до 3 атомами (F) фтору,  $R^{15}$  вибирають з групи, що включає H,  $(C_1-C_8)$ алкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл $(C_1-C_6)$ алкіл-, феніл $(C_1-C_6)$ алкіл-, піридил і піридил $(C_1-C_6)$ алкіл-, де  $R^{15}$   $(C_1-C_8)$ алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, оксогрупу, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> і -C(O)OR<sup>12</sup>, і фенільний залишок  $R^{15}$  фенілапкільної групи є необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, Cl,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> і -C(O)OR<sup>12</sup>, або її фармацевтично прийнятна сіль.

18. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8 і 14-17, у якій  $R^{14}$  є H або  $(C_1-C_4)$ алкілом,  $R^{15}$  вибирають з групи, що включає H,  $(C_1-C_8)$ алкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл $(C_1-C_4)$ алкіл-, феніл $(C_1-C_4)$ алкіл- і піридил $(C_1-C_4)$ алкіл-, де  $R^{15}$   $(C_1-C_8)$ алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, оксогрупу, -OH і -C(O)OR<sup>12</sup>, і фенільний залишок  $R^{15}$  фенілапкільної групи є необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F, Cl,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> і -C(O)OR<sup>12</sup>, або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука Формули (IA-1aa)



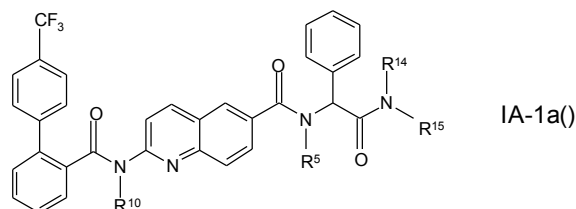
в якій  $R^8$  вибирають з групи, що включає -CF<sub>3</sub>,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси, бензилокси,  $(C_2-C_4)$ алкеніл і -S(O)<sub>v</sub>R<sup>12</sup>, у якій v є 0 або 2 і  $R^{12}$  є  $(C_1-C_4)$ алкілом;

$R^5$  і  $R^{10}$  є незалежно H або -CH<sub>3</sub>;

$R^{14}$  є H, -CH<sub>3</sub> або -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> і

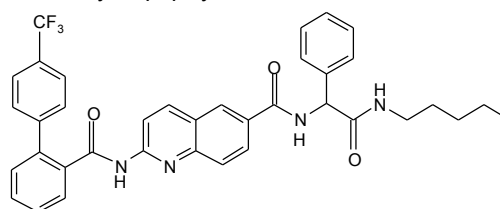
$R^{15}$  є H,  $(C_1-C_8)$ алкілом, бензилом або 4-F-бензилом-, де  $R^{15}$   $(C_1-C_8)$ алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає F і -C(O)OR<sup>12</sup>, у якій  $R^{12}$  є  $(C_1-C_4)$ алкілом; або її фармацевтично прийнятна сіль.

20. Сполука за п. 19 Формули (IA-1a)



в якій  $R^{15}$  є H або  $(C_1-C_6)$ алкілом; або її фармацевтично прийнятна сіль.

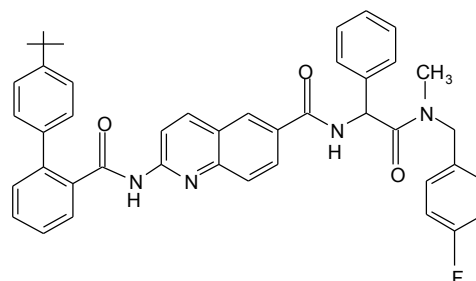
21. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль.

22. Сполука (S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоілфенілметил)аміду, або її фармацевтично прийнятна сіль.

23. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль.

24. Сполука (S)-2-[(4'-трет-бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензил)метилкарбамоіл]фенілметил)аміду, або її фармацевтично прийнятна сіль.

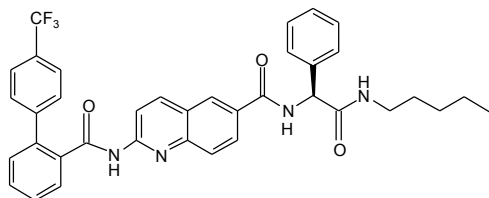
25. Сполука (S)-2-[(4'-ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензил)метилкарбамоіл]фенілметил)аміду, або її фармацевтично прийнятна сіль.

26. Фармацевтична композиція, що містить сполуку згідно з будь-яким пунктом 1-24 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач або носій.

27. Композиція за п. 26, яка, крім того, містить принаймні один додатковий фармацевтичний агент, де згаданий додатковий фармацевтичний агент є антигіпертензивним агентом, протизапальним агентом, агентом, що знижує рівень ліпідів, агентом, що знижує рівень холестерину, антидіабетичним агентом або агентом проти ожиріння.

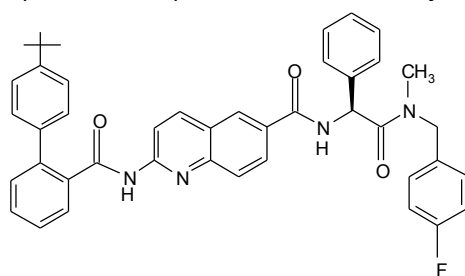
28. Спосіб лікування ожиріння у тварини, що включає призначення тварині, яка потребує такого лікування,

терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з пунктами 1-25 або її фармацевтично прийнятної солі.  
29. Спосіб лікування ожиріння у тварини, що включає призначення тварині, яка потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули



або її фармацевтично прийнятної солі.

30. Спосіб лікування ожиріння у тварини, що включає призначення тварині, яка потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки

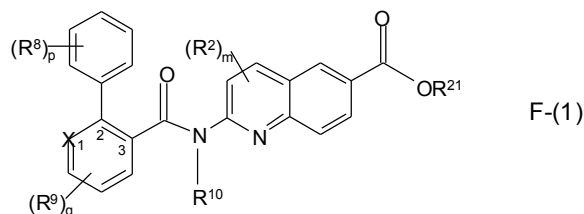


або її фармацевтично прийнятної солі.

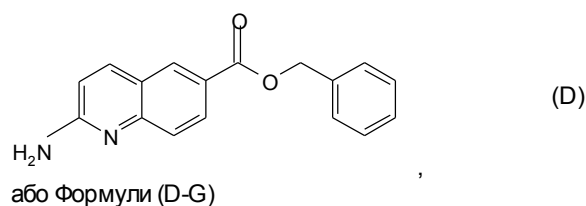
31. Спосіб згідно з пунктами 28, 29 або 30, у якому згадану сполуку або фармацевтично прийнятну сіль призначають в комбінації з принаймні одним додатковим фармацевтичним агентом.

32. Спосіб за п. 31, у якому згаданий додатковий фармацевтичний агент є агентом проти ожиріння.

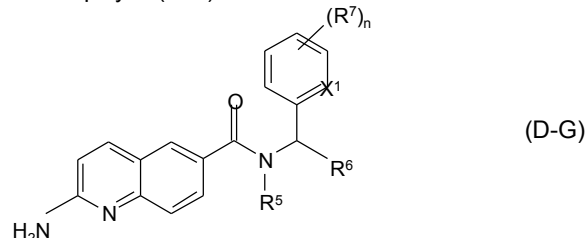
33. Сполука Формули (F-1)



в якій  $R^2$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $X$ ,  $m$ ,  $p$  і  $q$  мають значення, як визначено у пункті 1, і  $-OR^{21}$  є відхідною групою, що здатна замінюватися,  $-OH$  при умовах кислотного або основного гідролізу або  $-OR^{21}$  є  $-OH$ ; або сіль сполуки, де  $-OR^{21}$  є  $-OH$ ; або Формули (D)

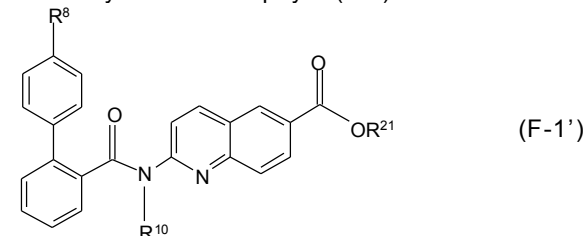


або Формули (D-G)

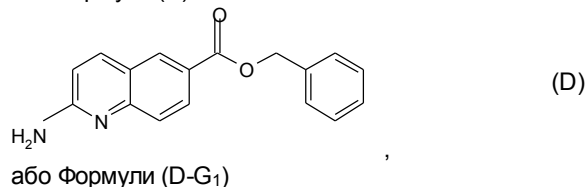


в якій  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $X^1$  і  $n$  мають значення, як визначено у пункті 1.

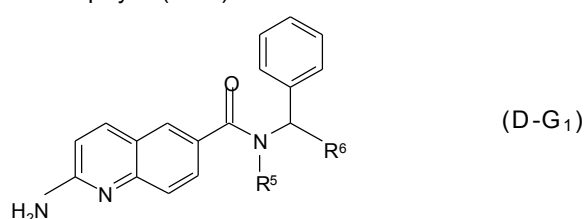
34. Сполука за п. 33 Формули (F-1')



де  $R^8$  є  $-CF_3$  або  $(C_1-C_4)$ алкілом, і  $R^{21}$  є  $H$ ,  $(C_1-C_4)$ алкілом або бензилом або  $R^{21}$  є  $H$ ; або сіль сполуки, де  $R^{21}$  є  $H$ ; або Формули (D)



або Формули (D-G<sub>1</sub>)



в якій  $R^6$  є  $(C_1-C_8)$ алкілом, 2-піридиллом або  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ , де  $R^{14}$  є  $H$ ,  $-CH_3$  або  $-(C_2H_5)$  і  $R^{15}$  є  $(C_1-C_8)$ алкілом, бензилом або 4-фторбензилом.

Даний винахід стосується заміщених сполук хіноліну і їх застосування. Представлені сполуки є інгібіторами мікросомального білку, що переносить тригліцерид (МТР) і/або секретування аполіпротеїну В (Аро В) і є корисними, наприклад, для регулювання ваги і для лікування ожиріння і пов'язаних з ним захворювань. Винахід, крім того, стосується фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки і способів лікування ожиріння, атеросклерозу і

залежних захворювань і/або станів з використанням згаданих сполук, або окремо, або в комбінації з іншими фармацевтичними агентами, включаючи агенти, що знижують рівні ліпідів. Крім того, винахід стосується деяких способів і проміжних сполук, які є корисними для одержання сполук даного винаходу.

Ожиріння є однією з основних проблем здоров'я через зростання його поширення та пов'язані з

ним фактори ризику. Крім того, ожиріння може впливати на якість життя людини через обмеження рухливості і зменшення фізичної витривалості також як через соціальну дискримінацію і дискримінацію при прийомі на навчання і роботу.

Ожиріння та надлишкова вага зазвичай визначаються через індекс маси тіла (ІМТ), який співвідноситься із загальним вмістом жиру в тілі людини і вказує на відповідний ризик розвитку захворювання. ІМТ обчислюється через масу в кілограмах, поділену на зріст в квадратних метрах ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Надлишкова вага зазвичай визначається як ІМТ  $25\text{--}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ , а ожиріння типово визначається як ІМТ  $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ .

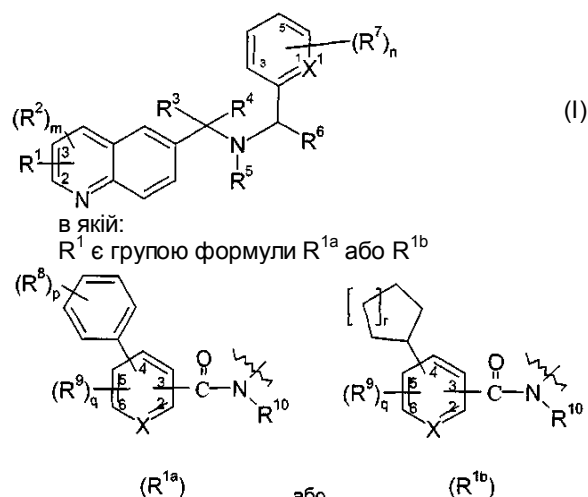
Недавніми дослідженнями знайдено, що ожиріння і пов'язані з ним ризики здоров'я не обмежуються дорослими, але також в великій мірі стосуються дітей і підлітків. Фактори ризику пов'язані з серцевою хворобою, такі як високий рівень холестерину і високий кров'яний тиск, відбуваються зі збільшеною частотою у дітей і підлітків з надлишковою вагою у порівнянні з суб'єктами з нормальною вагою подібного віку. Також захворюваність на діабет типу 2, який раніше вважали хворобою дорослих, вражаючи підвищилася у дітей і підлітків.

Фактори ризику здоров'я, пов'язані з наявністю надлишкової ваги або ожиріння включають гіпертензію, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридію, панкреатит і гіперліпідемію, дисліпідемію, цукровий (не інсулін-залежний) діабет типу 2, нереносимість глюкози, гіперінсулінію, коронарну серцеву хворобу, стенокардію, застійну серцеву недостатність, інсульт, утворення каменей жовчного пухиря, холецистит, холелітіаз, подагру, остеоартрит, апное у сні і респіраторні проблеми, захворювання жовчного міхура, коліт, певні форми ракових захворювань (наприклад, ендометрію, молочних залоз, простати і товстої кишки) і психологічні розлади (такі як депресію, харчові розлади, спотворену уяву свого тіла і низьку самооцінку).

Відомо, що інгібітори мікросомального білку, що переносить тригліцерид (МТР) і/або секретування аполіпротеїну В (Аро В) і є корисними для зниження споживання їжі у свавців [Європейська патентна заявка з публікацією №1 099 438 А2] і для лікування ожиріння і пов'язаних з ним захворювань. Дивіться, наприклад, [патенти США №№5,919,795; 6,369,075; 6,121,282; 5,712,279; 5,968,950; 6,066,653 і 6,492,365; міжнародні патентні заявки з номерами публікацій WO 96/40640, WO 97/43257, WO 98/27979, WO 00/05201, WO 02/28835 і WO 03/002533; Європейські патенти/заявки з номерами публікацій 0 584 446 В1; 0 643 057 А1; і 1 099 701 А1; Wetterau і інші, Наука, 258, 999-1001, (1992) і Wetterau і інші, Biochem. Biophys. Acta., 875, 610-617(1986)].

Хоча дослідження тривають, все ще існує потреба у більш ефективному і надійному терапевтичному лікуванні для зниження або попередження набирання ваги.

Представлений винахід стосується сполуки Формули (I)



і приєднана до 2 або 3 положення хінолінової групи Формули (I);

m є цілим числом від 0 до 2;

n є цілим числом від 0 до 4;

p є цілим числом від 0 до 5;

q є цілим числом від 0 до 3;

r є зв'язком або цілим числом від 1 до 3,

X є -N- або -C(R<sup>a</sup>)-, де R<sup>a</sup> є H або R<sup>6</sup>;

X<sup>1</sup> є -N- або -C(R<sup>b</sup>)-, де R<sup>b</sup> є H або R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> кожен незалежно вибирають з групи, що включає галоген, -OH, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, алкоксиалкіл-, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, галоген-заміщений(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, галоген-заміщений(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо-, бензилокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл-, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкініл-, -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>s</sub>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>) і -S(O)<sub>r</sub>R<sup>12</sup>;

кожен R<sup>c</sup> незалежно є H або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом;

s є цілим числом 1 або 2;

v є цілим числом від 0 до 2;

кожен R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> є H або взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані утворюють карбонільну групу;

кожен R<sup>5</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибирають з групи, що включає H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген-заміщений(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, -C(O)R<sup>12</sup>, алкоксиалкіл-, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, алкілтіоалкіл-, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю і -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

R<sup>6</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілом необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, -OH і -CN або

R<sup>6</sup> є піридил, феніл або феніл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом-, в якому піридинна і фенільна група і фенільний залишок фенілакільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними з групи, що включає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген-заміщений(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, галоген-заміщений(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, галоген, -OH і -CN або

R<sup>6</sup> є (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкенілом, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкінілом, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> або -CH<sub>2</sub>-W-Y, де W є -O- або -S-; і

Y вибирають з групи, що включає H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, феніл і феніл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, де (C<sub>1</sub>-



C<sub>8</sub>)алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> і -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільна група і циклоалкільний залишок циклоалкілалкільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>12</sup> і -OR<sup>12</sup>; і фенільна група і фенільний залишок фенілалкільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>12</sup> і -OR<sup>12</sup>;

кожен R<sup>11</sup> незалежно вибирають з групи, що включає H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген-заміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, що містить від 3 до 5 атомів вуглецю і (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілтіо (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, що містить від 3 до 5 атомів вуглецю,

кожен R<sup>12</sup> є незалежно (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілом, де (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл є необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, галоген, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub> і -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>13</sup> вибирають з групи, що включає (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, фенілметил-, -C(O)R<sup>16</sup> і -S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>;

R<sup>14</sup> вибирають з групи, що включає H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, феніл і феніл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-,

де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> і -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільна група і

циклоалкільний залишок циклоалкілалкільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> і -OR<sup>12</sup>; і фенільна група і фенільний залишок фенілалкільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> і -OR<sup>12</sup>;

R<sup>15</sup> вибирають з групи, що включає H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, феніл, феніл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, піридил, піридил (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, -C(O)R<sup>12</sup> і -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними з групи, що включає галоген, оксогрупу, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> і -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); і фенільна група і фенільний залишок фенілалкільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> і -C(O)OR<sup>12</sup>, або

R<sup>15</sup> є -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>N(R<sup>17</sup>)(R<sup>18</sup>), де t є цілим числом від 2 до 4 і R<sup>17</sup> і R<sup>18</sup> взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 кільцевих атомів, у якому кільця, що містять 5 або 6 кільцевих атомів є необов'язково заміщеними оксогрупою і необов'язково включають додатковий гетероатом, вибраний з групи, що включає -O-, -S- і -N(R<sup>19</sup>)-; або

R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup> взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 кільцевих атомів, у якому кільця, що містять 5 або 6 кільцевих атомів є необов'язково заміщеними оксогрупою і необов'язково включають додатковий гетероатом, вибраний з групи, що включає -O-, -S- і -N(R<sup>19</sup>)-;

R<sup>19</sup> є H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом або галоген-заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом;

R<sup>16</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, фенілом або феніл (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом-, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси- і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо і

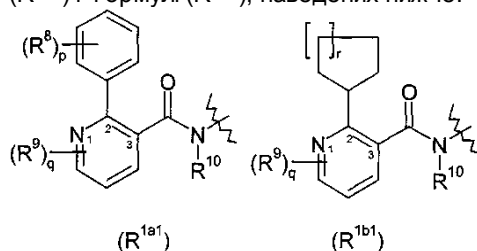
фенільна група і фенільний залишок фенілалкільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-; і

R<sup>20</sup> вибирають з групи, що включає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, феніл і феніл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> і -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільна група і циклоалкільний залишок циклоалкілалкільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, оксогрупу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> і -OR<sup>12</sup>; і фенільна група і фенільний залишок фенілалкільної групи є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> і -OR<sup>12</sup>; її фармацевтично прийнятна сіль або проліки згаданої сполуки або згаданої солі.

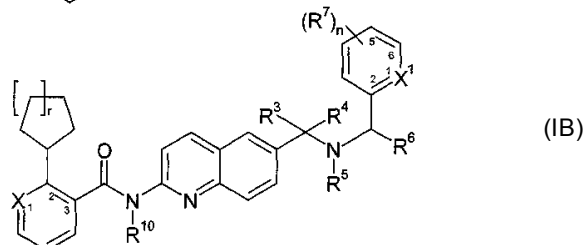
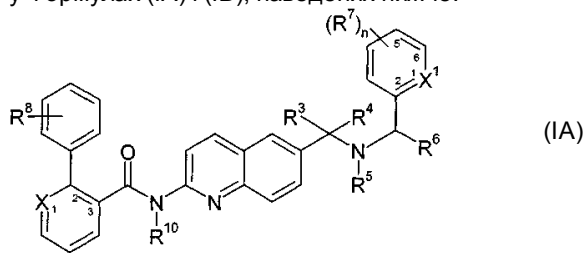
Переважно, X є -C(R<sup>a</sup>)- і X<sup>1</sup> є -N- або -C(R<sup>b</sup>)-, більш переважно, X є -C(R<sup>a</sup>)- і X<sup>1</sup> є -C(R<sup>b</sup>)-. В інших варіантах здійснення винаходу обидва X і X<sup>1</sup> є -N- або X є -N- і X<sup>1</sup> є -C(R<sup>b</sup>)-. R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup> незалежно є переважно H.

У системі нумерації, використовуваної тут для ідентифікування розташування замісників на ароматичних кільцях, що містять X і/або X<sup>1</sup> кільцеві атоми, де посилення зроблені на структурну формулу, що зображує таке ароматичне кільце(кільця) як ті, що містять X або X<sup>1</sup> кільцевий атом, найвищий пріоритет віддається X і X<sup>1</sup> кільцевим атомам і вони відповідно кожний пронумеровані "1", як показано у Формулах R<sup>1a1</sup> і R<sup>1b1</sup>. Однак, система нумерації, що використовується в позначенні специфічних сполук згідно з винаходом, у яких таке ароматичне кільце(кільця) є фенілом (тобто, X є -C(R<sup>a</sup>)- і/або X<sup>1</sup> є -C(R<sup>b</sup>)-), є стандартною системою нумерації для фенільних кілець для циклу, в якому X є -C(R<sup>a</sup>)- або X<sup>1</sup> є -C(R<sup>b</sup>)-.

В  $R^1$   $-C(O)N(R^{1c})$ - залишок переважно розташований в орто положенні (тобто, в сусідньому) до  $R^8$ -несучої фенільної групи або  $(C_4-C_7)$ циклоалкільної групи в  $R^1$  і, коли  $X$  є  $-N-$ , переважно приєднаний до піридинового кільця  $R^1$  в 2- або 3-положенні. В цьому варіанті,  $R^8$ -несуча фенільна група або  $(C_4-C_7)$ циклоалкільна група переважно приєднана до піридинного кільця в 2- або 3-положенні, не зайнятому  $-C(O)N(R^{10})$ -. У переважному варіанті, де  $X$  є  $-N-$ ,  $R^8$ -несуча фенільна група або  $(C_4-C_7)$ циклоалкільна група займає 2 положення і  $-C(O)N(R^{10})$ -займає 3 положення піридинового кільця, як проілюстровано у Формулі ( $R^{1a1}$ ) і Формулі ( $R^{1b1}$ ), наведених нижче:



$R^1$  група переважно приєднана до хінолінової групи в 2-положенні у Формулі (I), тобто, орто положенні до N атома хінолінової групи, як показано у Формулах (IA) і (IB), наведених нижче:



в яких, взагалі і переважно,  $X$ ,  $X^1$ ,  $g$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$  і  $n$  мають значення, які визначені вище і нижче.

Ціле число  $g$  є переважно 1 або 2.

кожен  $R^2$  у Формулі (I), незалежно, переважно вибирають з групи, що включає  $F$ ,  $Cl$ ,  $-CH_3$  і  $-CF_3$ , більш переважно, серед  $Cl$ ,  $-CH_3$  і  $-CF_3$ . Ціле число  $m$  є переважно 0 або 1, більш переважно 0.

Переважно, кожен  $R^7$  незалежно вибирають з групи, що включає галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, алкоксиалкіл-, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, галоген-заміщений  $(C_1-C_4)$ алкіл- і галоген-заміщений  $(C_1-C_4)$ алкокси-. Більш переважно,  $R^7$  вибирають з групи, що включає  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, фтор-заміщений  $(C_1-C_4)$ алкіл-(наприклад,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_2F$ ) і фтор-заміщений  $(C_1-C_4)$ алкокси- (наприклад,  $-OCF_3$ ). Ще більш переважно,  $R^7$  вибирають з групи, що включає  $Cl$ ,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси- і  $-CF_3$ . Найбільше переважно  $R^7$  вибирають з групи, що вклю-

чає  $Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$  і  $-CF_3$ . Ціле число  $n$  є переважно 0 або 1, більш переважно 0. Коли  $n$  є 1,  $R^7$  переважно приєднаний до кільця в 5-або 6-положенні у Формулі (I).

Кожен  $R^8$ , незалежно, переважно вибирають з групи, що включає галоген,  $-OH$ ,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, алкоксиалкіл-, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю, галоген-заміщений  $(C_1-C_4)$ алкіл-, галоген-заміщений  $(C_1-C_4)$ алкокси-, бензилокси,  $(C_2-C_4)$ алкеніл і  $-S(O)_2R^{12}$ , більш переважно з групи, що включає  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-, фтор-заміщений  $(C_1-C_4)$ алкіл- і фтор-заміщений  $(C_1-C_4)$ алкокси-. Ще більш переважно,  $R^8$  вибирають із групи, що включає  $Cl$ ,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси- і  $-CF_3$ . Ще більш переважно,  $R^8$  вибирають із групи, що включає  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси- і  $-CF_3$ . Найбільше переважно,  $R^8$  є  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$  або  $-CF_3$ . Ще в одному переважному варіанті  $R^8$  вибирають із групи, що включає  $(C_1-C_4)$ алкіл (зокрема, розгалужений ланцюг алкілу такий як  $-CH(CH_3)_2$  або  $-C(CH_3)_3$ ),  $(C_1-C_4)$ алкокси-,  $-CF_3$ , бензилокси-,  $(C_2-C_4)$ алкеніл- (наприклад,  $-C(CH_3)=CH_2$ ) і  $-S(O)_2R^{12}$  (наприклад,  $-5(O)_2(C_1-C_4)$ алкіл такий як  $-SCH_3$  або  $-S(O)_2CH_3$ ). Ціле число  $p$  є переважно 1 або 2; більш переважно, 1. Коли  $p$  є 1,  $R^8$  переважно приєднаний у 4 положенні фенільної групи. Ціле число  $v$  є переважно 0 або 2; більш переважно, 0.

Кожен  $R^9$  незалежно, переважно вибирають з групи, що включає  $F$ ,  $Cl$ ,  $-CH_3$  і  $-CF_3$ , більш переважно серед  $Cl$ ,  $-CH_3$  і  $-CF_3$ . Найбільше переважно,  $R^9$  є  $-CH_3$ . Ціле число  $q$  є переважно 0 або 1; більш переважно, 0.

$R^5$  і  $R^{10}$  незалежно є переважно  $H$ ,  $(C_1-C_4)$ алкілом або галоген-заміщеним  $(C_1-C_4)$ алкілом; більш переважно,  $H$ ,  $-CH_3$  або  $-CF_3$ ; найбільше переважно,  $H$  або  $-CH_3$ .

Кожен  $R^{11}$  незалежно переважно вибирають з групи, що включає  $H$ ,  $(C_1-C_4)$ алкіл і фтор-заміщений  $(C_1-C_4)$ алкіл-.

Кожен  $R^{12}$  незалежно є переважно  $(C_1-C_4)$ алкілом, необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає  $(C_1-C_4)$ алкокси- і галоген (наприклад,  $F$  або  $Cl$ ). В першому аспекті винаходу,  $R^{12}$   $(C_1-C_4)$ алкільна група є незаміщеною.

$R^6$  є переважно  $(C_1-C_{10})$ алкілом, піридилом, фенілом, феніл  $(C_1-C_6)$ алкілом-,  $-CH_2-W-Y$ ,  $-CH_2N(R^c)(R^{13})$ ,  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$  або  $-CO_2R^{20}$ , у якому  $(C_1-C_{10})$ алкільна, піридинна або фенільна група або залишок є необов'язково заміщеною.

Більш переважно,  $R^6$  є необов'язково заміщеним  $(C_1-C_{10})$ алкілом, необов'язково заміщеним піридилом,  $-CH_2-W-Y$ ,  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$  або  $-CO_2R^{20}$ .

Ще більш переважно,  $R^6$  є необов'язково заміщеним  $(C_1-C_{10})$ алкілом, необов'язково заміщеним піридилом або  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ .

Ще більш переважно,  $R^6$  є необов'язково заміщеним  $(C_1-C_{10})$ алкілом або  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ .

Найбільше переважно,  $R^6$  є  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ .

Багато з сполук даного винаходу мають один або більшу кількість хіральних атомів вуглецю. Наприклад, у сполуках Формули (I), атом вуглецю, до якого приєднаний  $R^6$ , буде асиметричним у бі-

льшості представлених сполук. Опис специфічних сполук наведених в цьому документі, які є "R" або "S" конфігурації означає, що атом вуглецю, до якого приєднаний R<sup>6</sup>, має визначену конфігурацію, тобто, "R" або "S", що визначена згідно з рядом правил, первинно описаних в [Cahn RS, Ingold C i Prelog V, *Anqew. Chem. Int. Ed.*, 5, 385 (1966)].

У варіанті винаходу, де R<sup>6</sup> є необов'язково заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілом, алкіл є переважно (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілом. Переважно, алкіл є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що включає F і -ОН. Замісники R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> в цьому варіанті, переважно взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу. Інші замісники і коефіцієнти в цьому варіанті (R<sup>6</sup> є необов'язково заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілом), взагалі і переважно, мають значення як наведено вище в даному документі.

Переважні сполуки цього варіанту здійснення винаходу, де R<sup>6</sup> є необов'язково заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілом і X і X<sup>1</sup> обидва є -CH-, включають сполуки Прикладів 98, 100, 101 і 105.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є необов'язково заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілом) включають наступні сполуки, в яких X є -N- і X<sup>1</sup> є -CH-:

(R)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-піридин-2-іл-пропіл)амід,

(R)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-(3-метоксифеніл)етил]амід,

(R)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-феніл-пропіл)амід і

2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілгексил)амід.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є необов'язково заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілом) включають наступні сполуки, в яких X і X<sup>1</sup> обидва є -N-:

(R)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-(5-метилпіридин-2-іл)етил]амід,

(R)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-(4-метоксипіридин-2-іл)етил]амід,

(R)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-піридин-2-іл-пропіл)амід і

2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-піридин-2-ілгексил)амід.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є необов'язково заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілом) включають наступні сполуки, в яких X є -CH- і X<sup>1</sup> є -N-:

(R)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-(5-метилпіридин-2-іл)етил]амід,

(R)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-(4-метоксипіридин-2-іл)етил]амід,

(R)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-піридин-2-іл-пропіл)амід і

2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-піридин-2-іл-гексил)амід.

У варіанті, де R<sup>6</sup> є піридилом, фенілом або феніл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом-, в яких піридилна або фенільна група або залишок є необов'язково заміщеною, замісники переважно вибирають з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, галоген-заміщеного(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу- (наприклад, Cl- або F-заміщеного алкілу- такого як -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CF<sub>3</sub> або -CHF<sub>2</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси- (наприклад, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> або -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), галогену (наприклад, F або Cl) і OH; більш переважно, з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, F-заміщеного(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-, F і Cl; і найбільше переважно з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, F і Cl. R<sup>6</sup> у цьому варіанті є переважно фенілом або піридилом, зокрема, 2-піридилом. Замісники R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> у цьому варіанті, переважно взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу. Інші замісники і коефіцієнти в цьому варіанті, взагалі і переважно, мають значення як наведено вище в даному документі.

Переважні сполуки цього прикладу здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є піридилом, фенілом або феніл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом-) і X і X<sup>1</sup> обидва є -CH- включають сполуки Прикладів 108, 111 і 112.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є піридилом, фенілом або феніл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом-, в яких піридил або будь-який феніл є необов'язково заміщеним) включають наступні сполуки, в яких X є -N- і X<sup>1</sup> є -CH-:

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід

(S)-2-[[2-(4-ізопропілфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід і

(S)-2-[[2-(4-трет-бутилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід.

В інших варіантах здійснення винаходу, R<sup>6</sup> є (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкенілом або (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкінілом, переважно (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенілом або (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкінілом, більш переважно (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенілом або (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкінілом, найбільше переважно (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенілом (наприклад, алілом) або (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкінілом (наприклад, пропаргілом).

У варіанті, де R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>-W-Y, W є переважно -O-, Y переважно вибирають із групи, що включає H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, феніл і феніл(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-; більш переважно, із H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, фенілу і феніл(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу-; найбільше переважно, із H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, фенілу і фенілметилу-.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільна група Y є незаміщеною або заміщеною, переважно від 1 до 3 замісниками. У переважному варіанті, замісники незалежно вибирають з групи, що включає F, Cl, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup> і -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>).

Циклоалкільний залишок циклоалкілалкільної групи Y є незаміщеним або заміщеним, переважно від 1 до 3 замісниками. У переважному варіанті

замісники незалежно вибирають з групи, що включає F, Cl, оксогрупу і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл.

Фенільна група і фенільний залишок феніла-кільної групи Y є незаміщеними або заміщеними, переважно від 1 до 3 замісниками. У переважному варіанті, замісники незалежно вибирають з групи, що включає F, Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>12</sup> і -OR<sup>12</sup>; більш переважно, з F, Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл і -CF<sub>3</sub>.

У цьому варіанті (R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>-W-Y), R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> переважно взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу. Інші замісники і коефіцієнти, взагалі і переважно, мають значення як наведено вище в даному документі.

Переважні сполуки цього варіанту здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>-W-Y), в яких X і X<sup>1</sup> обидва є -CH-, включають сполуки Прикладів 69-71.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>-W-Y) включають наступні сполуки, в яких X є -N- і X<sup>1</sup> є -CH-:

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-метокси-1-фенілетил)амід,

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-етокси-1-фенілетил)амід і

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бутокси-1-фенілетил)амід.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>-W-Y) включають наступні сполуки, в яких X і X<sup>1</sup> обидва є -N-:

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-метокси-1-піридин-2-іл-етил)амід,

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-етокси-1-піридин-2-іл-етил)амід і

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бутокси-1-піридин-2-іл-етил)амід.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>-W-Y) включають наступні сполуки, в яких X є -CH- і X<sup>1</sup> є -N-:

(S)-2-[[4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-метокси-1-піридин-2-іл-етил)амід,

(S)-2-[[4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-етокси-1-піридин-2-іл-етил)амід і

(S)-2-[[4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бутокси-1-піридин-2-іл-етил)амід.

У варіанті, де R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>), R<sup>13</sup> переважно вибирають з групи, що включає фенілметил-, -C(O)R<sup>16</sup> і -S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>. Більш переважно, R<sup>13</sup> є -C(O)R<sup>16</sup> або -S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>; найбільше переважно, -C(O)R<sup>16</sup>.

R<sup>16</sup> є переважно (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, фенілом або феніл(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом; більш переважно (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом або фенілом.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільна група R<sup>16</sup> є незаміщеною або заміщеною, переважно від 1 до 3 замісниками. У

переважному варіанті замісники незалежно вибирають з групи, що включає F, Cl і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-.

Фенільна група і фенільний залишок феніла-кільної групи R<sup>16</sup> є незаміщеними або заміщеними, переважно від 1 до 3 замісниками. У переважному варіанті замісники незалежно вибирають з групи, що включає F, Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл і (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси-; більш переважно, з Cl, -CH<sub>3</sub> і -OCH<sub>3</sub>. R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> у цьому варіанті переважно взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу. Інші замісники і коефіцієнти, взагалі і переважно, мають значення як наведено вище в даному документі.

Переважні сполуки цього варіанту здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>)), в яких X і X<sup>1</sup> обидва є -CH-, включають сполуки Прикладів 79, 80 і 82-84.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>)) включають наступні сполуки, де X є -N- і X<sup>1</sup> є -CH-:

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-ацетиламіно-1-фенілетил)амід,

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-феніл-2-пропіонаміноетил)амід,

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бутириламіно-1-феніл етил)амід,

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-пентаноламіно-1-фенілетил)амід і

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бензоїламіно-1-фенілетил)амід.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>)) включають наступні сполуки, де X і X<sup>1</sup> обидва є -N-:

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-ацетиламіно-1-піридин-2-іл-етил)амід,

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-пропіонаміно-1-піридин-2-іл-етил)амід,

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бутириламіно-1-піридин-2-іл-етил)амід,

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-пентаноламіно-1-піридин-2-іл-етил)амід і

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бензоїламіно-1-піридин-2-іл-етил)амід.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу (R<sup>6</sup> є -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>)) включають наступні сполуки, де X є -CH- і X<sup>1</sup> є -N-:

(S)-2-[[4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-ацетиламіно-1-піридин-2-іл-етил)амід,

(S)-2-[[4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-пропіонаміно-1-піридин-2-іл-етил)амід,

(S)-2-[[4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бутириламіно-1-піридин-2-іл-етил)амід,

(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-пентаміно-1-піридин-2-іл-етил)амід і

(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бензоїламіно-1-піридин-2-іл-етил)амід.

Перевага віддається варіанту здійснення винаходу, в якому  $R^6$  є  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ .

$R^{14}$  переважно вибирають з групи, що включає H,  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл  $(C_1-C_4)$ алкіл-, феніл і феніл $(C_1-C_4)$ алкіл-; більш переважно, H і  $(C_1-C_4)$ алкіл, особливо  $-CH_3$  або  $-C_2H_5$ .

$(C_1-C_6)$ алкільна група  $R^{14}$  є необов'язково заміщеною, переважно від 1 до 3 замісниками. У переважному варіанті замісники незалежно вибирають з групи, що включає F, Cl,  $-OH$ ,  $-OCF_3$  і  $-OR^{12}$ ; більш переважно, F, Cl,  $-OH$  і  $-OCF_3$ . Найбільше переважно, необов'язковим замісником є F.

Циклоалкільна група і циклоалкільний залишок циклоалкілалкільної групи  $R^{14}$  є необов'язково заміщеними, переважно від 1 до 3 замісниками. У переважному варіанті замісники незалежно вибирають з групи, що включає F, Cl, оксогрупу і  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  і  $-OR^{12}$ ; більш переважно, F, Cl, оксогрупу і  $(C_1-C_4)$ алкіл.

Фенільна група і фенільний залишок фенілалкільної групи  $R^{14}$  є необов'язково заміщеними, переважно від 1 до 3 замісниками. У переважному варіанті замісники незалежно вибирають з групи, що включає F, Cl,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  і  $-OR^{12}$ ; більш переважно, з F, Cl,  $(C_1-C_4)$ алкіл і  $(C_1-C_4)$ алкокси-; найбільше переважно, Cl,  $-CH_3$  і  $-OCH_3$ .

$R^{15}$  переважно вибирають з групи, що включає H або необов'язково заміщений  $(C_1-C_8)$ алкіл (особливо н-пентил),  $(C_3-C_7)$ циклоалкіл,  $(C_3-C_7)$ циклоалкіл $(C_1-C_6)$ алкіл-, феніл, феніл $(C_1-C_6)$ алкіл-, піридил, піридил $(C_1-C_6)$ алкіл-,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-SO_2R^{12}$  і  $-(CH_2)_nN(R^{17})(R^{18})$ ; більш переважно, H,  $(C_1-C_8)$ алкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл $(C_1-C_6)$ алкіл-, феніл, феніл $(C_1-C_6)$ алкіл-, піридил і піридил $(C_1-C_6)$ алкіл-. Ще більш переважно,  $R^{15}$  вибирають з групи, що включає H,  $(C_1-C_8)$ алкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл $(C_1-C_6)$ алкіл-, феніл $(C_1-C_6)$ алкіл-, піридил і піридил $(C_1-C_6)$ алкіл-. Ще більш переважно,  $R^{15}$  вибирають з групи, що включає H,  $(C_1-C_8)$ алкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл,  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл $(C_1-C_6)$ алкіл-, феніл $(C_1-C_6)$ алкіл- і піридил $(C_1-C_6)$ алкіл- (наприклад, піридилметил такий як 2-піридилметил). Найбільше переважно,  $R^{15}$  є H, необов'язково заміщеним феніл $(C_1-C_4)$ алкілом (наприклад, необов'язково заміщеним бензилом) або необов'язково заміщеним  $(C_1-C_8)$ алкілом.

$(C_1-C_8)$ алкільна група  $R^{15}$  є переважно незаміщеною або вона може бути заміщеною, переважно від 1 до 3 замісниками. Заміщений алкіл для  $R^{15}$  включає, наприклад, групи такі як  $-(C_1-C_8)$ алкіл $CO_2H$  і ряд їх естерів (наприклад,  $-(C_8H_{17})_2CO_2CH_3$ ). У переважному варіанті замісники незалежно вибирають з групи, що включає F, Cl, оксогрупу,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_2C_6H_5$ ,  $-C(O)OCH_2C(O)N(R^6)(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OH$ ,  $-OCF_3$  і  $-OR^{12}$ ; більш переважно, F, Cl, оксогрупу,  $-OH$  і  $-$

$OCF_3$ ; найбільше переважно, F, оксогрупу,  $-OH$  і  $-OCF_3$ .

Фенільна група і фенільний залишок фенілалкільної групи  $R^{15}$  є незаміщеними або заміщеними, переважно від 1 до 3 замісниками. У переважному варіанті замісники незалежно вибирають з групи, що включає F, Cl,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_2C_6H_5$  і  $-C(O)OR^{12}$ , більш переважно від F, Cl,  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси-,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-C(O)OCH_2C_6H_5$  і  $-C(O)OR^{12}$ . У переважному варіанті, фенілалкільна група  $R^{15}$  є незаміщеним бензилом або фторзаміщеним бензилом, зокрема 4-F-бензилом.

Коли  $R^{15}$  є  $-(CH_2)_nN(R^{17})(R^{18})$ , а  $R^{17}$  і  $R^{18}$  взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, що містить 5 або 6 кільцевих атомів і необов'язково включають додатковий гетероатом, додатковий гетероатом є переважно  $-O-$  або  $-N(R^{19})-$ , де  $R^{19}$  є переважно  $(C_1-C_4)$ алкілом або F-заміщеним $(C_1-C_4)$ алкілом (наприклад,  $-CF_3$  або  $-CHF_2$ ); більш переважно,  $(C_1-C_4)$ алкілом.

Альтернативно, в іншому переважному варіанті,  $R^{14}$  і  $R^{15}$  взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 кільцевих атомів (переважно 5 або 6), у якому кільця, що містять 5 або 6 кільцевих атомів є необов'язково заміщеними оксогрупами і необов'язково включають додатковий гетероатом. Переважно, додатковий гетероатом є  $-O-$  або  $-N(R^{19})-$ , де  $R^{19}$  є переважно  $(C_1-C_4)$ алкілом або F-заміщеним $(C_1-C_4)$ алкілом (наприклад,  $-CF_3$  або  $-CHF_2$ ); більш переважно,  $(C_1-C_4)$ алкілом. Додатковий гетероатом є більш переважно  $-O-$ .

У цьому варіанті, де  $R^6$  є  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ ,  $R^3$  і  $R^4$  переважно взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу. Інші замісники і коефіцієнти, взагалі і переважно, мають значення визначені вище в даному документі.

Переважні сполуки цього варіанту здійснення винаходу ( $R^6$  є  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ ), де X і  $X^1$  обидва є  $-CH-$ , включають сполуки Прикладів 1-7, 9-12, 16-21, 25, 26, 30-32, 34, 35, 47-55 і 58-64 також як і наступні сполуки:

(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-гідроксипентилкарбамоїл)фенілметил]амід і

(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-оксопентилкарбамоїл)фенілметил]амід.

Особливо переважною сполукою цього варіанту є:

(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)амід.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу, де  $R^6$  є  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ , включають наступні сполуки, де X є  $-N-$  і  $X^1$  є  $-CH-$ :

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (карбамоїлфенілметил)амід,

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (метилкарбамоїлфенілметил)амід,

(S)-2-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-гідроксипентилкарбамоїл)фенілметил]амід і

карбоніл]аміно}хінолін-6-карбонової кислоти (2-оксо-2-піперидин-1-іл-1-піридин-2-іл-етил)амід,

(S)-2-[(4-трифторметилбifenіл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-оксо-1-піридин-2-іл-2-піролідин-1-іл-етил)амід,



(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-оксо-2-піридин-1-іл-1-піридин-2-іл-етил)амід,

(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-морфолін-4-іл-2-оксо-1-піридин-2-іл-етил)амід,

(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-гідроксипентилкарбамоїл)піридин-2-іл-метил]амід і

(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-оксопентилкарбамоїл)піридин-2-іл-метил]амід.

Варіант, де  $R^6$  є  $-CO_2R^{20}$  є також переважним варіантом здійснення винаходу.

$R^{20}$  переважно вибирають з групи, що включає  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_5-C_7)$ циклоалкіл,  $(C_5-C_7)$ циклоалкіл  $(C_1-C_4)$ алкіл-, феніл і феніл $(C_1-C_4)$ алкіл-; більш переважно,  $(C_1-C_6)$ алкіл.

$(C_1-C_6)$ алкільна група  $R^{20}$  є незаміщеною або заміщеною, переважно від 1 до 3 замісниками. У переважному варіанті, замісники незалежно вибирають з групи, що включає галоген, оксогрупу,  $-OH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-CO_2R^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^{12}$  і  $-C(O)N(R^c)(R^{11})$ ; більш переважно, галоген,  $OH$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-CO_2R^{12}$  і  $-OC(O)R^{12}$ ; найбільше переважно,  $F$ ,  $Cl$ ,  $-OH$  і  $-C(O)R^{12}$ .

Циклоалкільна група і циклоалкільний залишок циклоалкілалкільної групи  $R^{20}$  є незаміщеними або заміщеними, переважно від 1 до 3 замісниками. У переважному варіанті, замісники незалежно вибирають з групи, що включає галоген, оксогрупу,  $(C_1-C_6)$ алкіл-,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  і  $-OR^{12}$ ; більш переважно, галоген (наприклад,  $F$  або  $Cl$ ), оксогрупу,  $(C_1-C_4)$ алкіл і  $-CF_3$ .

Фенільна група і фенільний залишок фенілалкільної групи  $R^{20}$  є незаміщеними або заміщеними, переважно від 1 до 3 замісниками. У переважному варіанті замісники незалежно вибирають з групи, що включає галоген,  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_1-C_6)$ алкокси-,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  і  $-OR^{12}$ ; більш переважно, галоген (наприклад,  $F$  або  $Cl$ ),  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_1-C_4)$ алкокси і  $-CF_3$ .

$R^3$  і  $R^4$  у цьому варіанті переважно взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу. Інші замісники і коефіцієнти, взагалі і переважно, мають значення визначені вище в цьому документі.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу ( $R^6$  є  $-CO_2R^{20}$ ), де  $X$  і  $X^1$  обидва є  $-CH-$ , є сполукою Прикладу 113 і відповідних етилового, н-пропілового, ізопропілового, н-бутилового, ізобутилового, втор-бутилового, трет-бутилового, н-пентилового, ізопентилового, неопентилового, трет-пентилового, н-гексилового, ізогексилового, неогексилового і трет-гексилового естерів; особливо метилового, етилового, н-пропілового, ізопропілового, н-бутилового, трет-бутилового, н-пентилового і н-гексилового естерів.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу, де  $R^6$  є  $-CO_2R^{20}$ , включають наступні сполуки, де  $X$  є  $-N-$  і  $X^1$  є  $-CH-$ :

метильний естер (S)-феніл[(2-[(2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл)аміно]оцтової кислоти і відповідний етиловий, н-пропіловий, ізо-

пропіловий, н-бутиловий, ізобутиловий, втор-бутиловий, трет-бутиловий, н-пентиловий, ізопентиловий, неопентиловий, трет-пентиловий, н-гексильовий, ізогексильовий, неогексильовий і трет-гексильовий естери; зокрема, метильний, етиловий, н-пропіловий, ізопропіловий, н-бутиловий, трет-бутиловий, н-пентиловий і н-гексильовий естери.

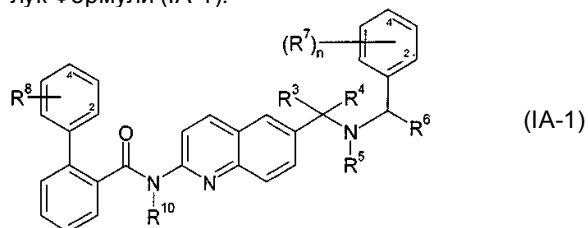
Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу, де  $R^6$  є  $-CO_2R^{20}$ , включають наступні сполуки, де  $X$  і  $X^1$  обидва є  $-N-$ :

метильний естер (S)-піридин-2-іл-[(2-[(2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл)аміно]оцтової кислоти і відповідні етиловий, н-пропіловий, ізопропіловий, н-бутиловий, ізобутиловий, втор-бутиловий, трет-бутиловий, н-пентиловий, ізопентиловий, неопентиловий, трет-пентиловий, н-гексильовий, ізогексильовий, неогексильовий і трет-гексильовий естери; зокрема, метильний, етиловий, н-пропіловий, ізопропіловий, н-бутиловий, трет-бутиловий, н-пентиловий і н-гексильовий естери.

Репрезентативні сполуки цього варіанту здійснення винаходу, де  $R^6$  є  $-CO_2R^{20}$ , включають наступні сполуки, де  $X$  є  $-CH$  і  $X^1$  є  $-N-$ :

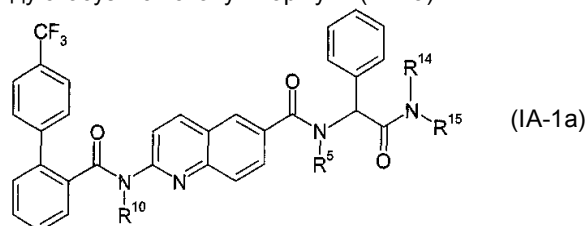
метильний естер (S)-піридин-2-іл-[(2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл)аміно]оцтової кислоти і відповідні етиловий, н-пропіловий, ізопропіловий, н-бутиловий, ізобутиловий, втор-бутиловий, трет-бутиловий, н-пентиловий, ізопентиловий, неопентиловий, трет-пентиловий, н-гексильовий, ізогексильовий, неогексильовий і трет-гексильовий естери; зокрема, метильний, етиловий, н-пропіловий, ізопропіловий, н-бутиловий, трет-бутиловий, н-пентиловий і н-гексильовий естери.

Додаткові переважні сполуки згідно з винаходом включають сполуки Прикладів 39, 40, 42-46, 114, 115, 117, 119-122, 124-126, 128, 130-144, 146-150, 152, 155, 157, 160-169, 171-174, 176, 177, 189-196, 198-200, 202-208, 210, 211 і 213-215. Переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук Формули (IA-1).



в якій, взагалі і переважно,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$  і  $n$  мають значення які визначені вище.  $R^8$  замісник переважно знаходиться в С-4 положенні фенільного кільця.

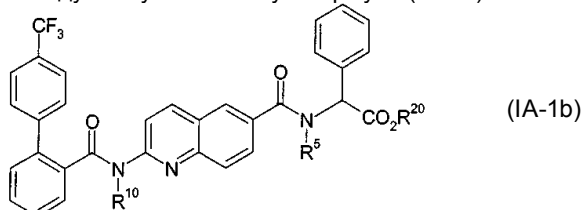
Інший переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук Формули (IA-1a)



в якій, взагалі і переважно,  $R^5$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{14}$  і  $R^{15}$  мають значення які визначені вище.

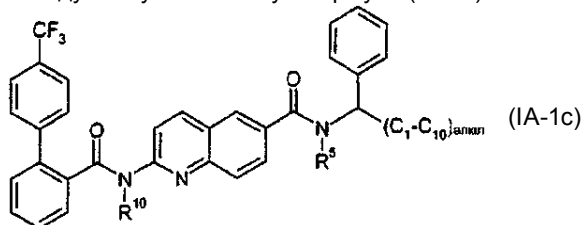
В цих варіантах атом вуглецю, до якого приєднаний  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ , переважно має (S) конфігурацію. Перевага віддається також сумішам конфігурації R/S, наприклад, рацемічним сумішам.

Крім того, переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук Формули (IA-1b)



в якій, взагалі і переважно,  $R^5$ ,  $R^{10}$  і  $R^{20}$  мають значення які визначені вище.

Крім того, переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук Формули (IA-1c)



в якій, взагалі і переважно,  $(C_1-C_{10})$ алкіл є необов'язково замісником і  $R^5$  і  $R^{10}$  мають значення які визначені вище. В цих варіантах атом вуглецю, до якого приєднаний  $-(C_1-C_{10})$ алкіл, переважно має (R) конфігурацію. Перевага віддається також сумішам R/S конфігурації, наприклад, рацемічним сумішам.

Перевага віддається також сполукам, що відповідають сполукам Формул (IA-1a), (IA-1b) і (IA-1c), в яких  $R^8$  замісник є  $(C_1-C_4)$ алкілом (наприклад,  $-C(CH_3)_3$ ), замість  $-CF_3$ .

Винахід також стосується поліформних форм сполук згідно з винаходом; зокрема, поліморфів (S)-2-[(4'-трифторметилбifenіл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)аміду, що є (S) ізомером сполуки Формули (IA-1a), в якій  $R^5$ ,  $R^{10}$  і  $R^{14}$  є H і  $R^{15}$  є  $-(CH_2)_4CH_3$ . Більш конкретно, представлений винахід забезпечує кристалічні форми A і B (S)-2-[(4'-трифторметилбifenіл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)аміду, що мають дифрактограми рентгенівських променів на порошку, по суті, такі ж самі як зображено на Фіг.1 і 2, відповідно. Фахівцю цієї галузі зрозуміло, що деякий ступень відхилення є невід'ємним при утворенні дифрактограми, тобто, згідно з методиками, добре відомими в цій галузі, піки інтенсивності повинні відрізнятися від фону. У переважному варіанті, дифрактограма рентгенівських променів на порошку для Форми A, по суті та ж сама як зображено на Фіг.1. У більш переважному варіанті, Форма A має дифрактограму рентгенівських променів на порошку, що має по суті піки при значеннях 2-тета ті ж самі піки, що і при значеннях 2-тета для принаймні десяти з піків найвищої інтенсивності на

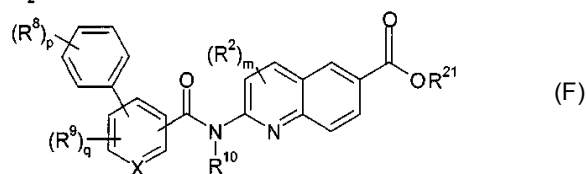
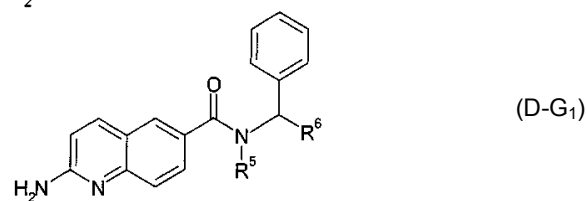
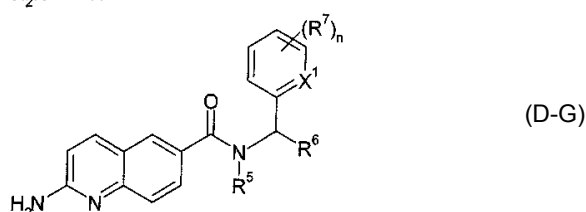
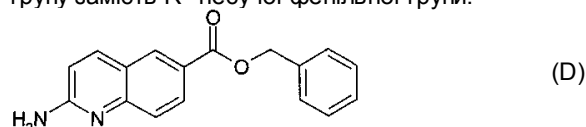
дифрактограмі рентгенівських променів на порошку, зображений на Фіг.1.

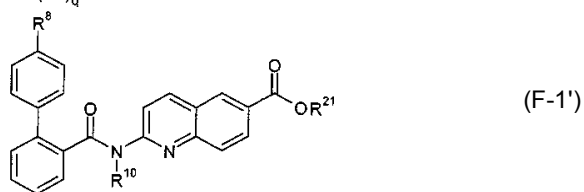
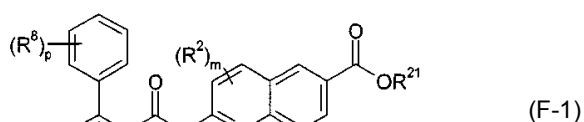
Інший аспект даного винаходу стосується сполук Формул (D), (F) і (D-G), які є проміжними сполуками, що є придатними для використання при одержанні сполук Формули (I).

Формула (D-G<sub>1</sub>) представляє переважний підтип Формул (D-G).  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $X^1$  і n, взагалі і переважно, мають значення які визначені вище. У переважному варіанті,  $R^6$  є  $(C_1-C_8)$ алкілом, 2-піридилном або  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ , де  $R^{14}$  є H,  $-CH_3$  або  $-C_2H_5$  і  $R^{15}$  є  $(C_1-C_8)$ алкілом, бензилом або фторованим бензилом таким як 4-фторбензил.

$-OR^{21}$  залишок в (F) є  $-OH$  або будь-якою відхідною групою, що здатна замінюватися  $-OH$  при звичайних умовах кислотного або основного гідролізу.  $R^{21}$  може також бути катіоном, наприклад, лужного металу, таким як  $K^{+}$ . Як правило,  $R^{21}$  буде H, алкільною групою, що переважно містить від 1 до 4 атомів вуглецю (наприклад,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$  або  $-C(CH_3)_3$ ), фенілом, фенілалкільною групою, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю в алкілі, наприклад, бензилом або катіоном. Переважно,  $R^{21}$  є H,  $(C_1-C_4)$ алкілом, бензилом або катіоном.  $R^2$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , X, m, p і q, взагалі і переважно, мають значення які визначені вище.

Формула (F-1) представляє переважний підтип Формули (F) і Формула (F-1') представляє переважний підтип Формули (F-1). У переважному варіанті,  $R^{10}$  у (F), (F-1), (F-1') є H або  $-CH_3$ ; більш переважно, H. Крім того, в переважному варіанті,  $R^8$  є  $-CF_3$  або  $(C_1-C_4)$ алкілом. Інші проміжні сполуки, що представляють особливий інтерес представленого винаходу, включають сполуки, що є тими ж самими, що і сполуки Формул (F), (F-1) і (F-1') за винятком того, що вони мають  $(C_4-C_7)$ циклоалкільну групу замість  $R^8$ -несучої фенільної групи.





Даний винахід також стосується солей, сольватів і гідратів сполук згідно з винаходом, також як і проліків сполук.

В іншому варіанті здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, що містить сполуку Формули (I). В подальшому варіанті композиція також містить принаймні один додатковий фармацевтичний агент, який є переважно антигіпертензивним агентом, протизапальним агентом, агентом, що знижує рівень ліпідів, агентом, що знижує рівень холестерину, антидіабетичним агентом або агентом проти ожиріння.

Також забезпечується спосіб лікування ожиріння у тварині, який включає призначення тварині, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I), її фармацевтично прийнятної солі або сольвату або гідрату згаданої сполуки або згаданої солі. В подальшому варіанті спосіб, крім того, включає призначення, згаданої сполуки Формули (I), її фармацевтично прийнятної солі або сольвату або гідрату згаданої сполуки або згаданої солі в комбінації з принаймні одним додатковим фармацевтичним агентом, переважно іншим агентом проти ожиріння.

Також забезпечується спосіб лікування ожиріння у тварини, який включає введення тварині, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості інтестинально-селективного інгібітора МТР, сполуки Формули (I). Переважно, значення  $ED_{25}$  сполуки Формули (I) для інгібування інтестинальної абсорбції жирів є, принаймні, в 5-разів нижчим ніж значення  $ED_{25}$  сполуки призначеної для зниження рівнів тригліцеридів в сироватці. Більш переважно, значення  $ED_{25}$  інгібування інтестинальної абсорбції жирів є, принаймні, в 10-разів нижчим ніж значення  $ED_{25}$  сполуки призначеної для зниження рівнів тригліцеридів в сироватці. Ще більш переважно, сполука проявляє значення  $ED_{25}$  інгібування інтестинальної абсорбції жирів, яке є, принаймні, в 50-разів нижчим ніж значення  $ED_{25}$  сполуки призначеної для зниження рівнів тригліцеридів в сироватці.

В даному контексті, термін "селективність" або "селективний" стосується більшої дії сполуки в першому дослідженні, порівняно з дією тієї ж самої сполуки в другому дослідженні. В представленому винаході, перше дослідження призначене для визначення здатності сполуки інгібувати інтестинальну абсорбцію жирів і друге дослідження полягає у визначенні здатності сполуки знижувати рівні

тригліцеридів в сироватці. У переважному варіанті, здатність сполуки інгібувати інтестинальну абсорбцію жирів вимірюють як  $ED_{25}$  сполуки в дослідженні інтестинальної абсорбції жирів, так що більша дія сполуки призводить до спостережуваного зниження абсолютного (чисельного) значення  $ED_{25}$ . В іншому переважному варіанті, здатність сполуки знижувати рівні тригліцеридів в сироватці вимірюють як  $ED_{25}$  сполуки в дослідженні тригліцеридів в сироватці. Знову, більша дія сполуки в дослідженні зниження рівнів тригліцеридів в сироватці призводить до спостережуваного зниження абсолютного (чисельного) значення  $ED_{25}$ . Ілюстративні приклади кожного з досліджень наведені нижче в цьому документі, але повинно бути зрозуміло, що будь-яке дослідження придатне для вимірювання ефективності сполуки в інгібуванні інтестинальної абсорбції жирів або придатне для вимірювання ефективності сполуки в зниженні рівнів тригліцеридів в сироватці, є включеним в межі представленого винаходу.

В особливо переважному варіанті, інтестинально-селективним інгібітором МТР, є сполука Формули (IA-1a), в якій, взагалі і переважно,  $R^5$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{14}$  і  $R^{15}$  мають значення як визначено вище і атом вуглецю, до якого приєднаний  $-C_6H_5$ , має (S) конфігурацію. Більш переважно, інтестинально-селективний інгібітор МТР є сполукою (S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)амід.

Також забезпечується спосіб регулювання ваги у тварини, що включає призначення тварині кількості сполуки Формули (I), що регулює вагу, її фармацевтично прийнятної солі або сольвату або гідрату згаданої сполуки або згаданої солі. Сполука Формули (I) може використовуватися окремо або в комбінації з принаймні одним додатковим фармацевтичним агентом, переважно агентом проти ожиріння.

Представлений винахід також забезпечує спосіб зниження споживання їжі у тварині, що включає призначення тварині кількості сполуки Формули (I), що знижує споживання їжі, її фармацевтично прийнятної солі або сольвату або гідрату згаданої сполуки або згаданої солі. Сполука Формули (I) може використовуватися окремо або в комбінації з принаймні одним додатковим фармацевтичним агентом, переважно агентом проти ожиріння.

Також забезпечується спосіб, що спричиняє зниження абсорбції жирів у тварині, що включає призначення тварині кількості сполуки Формули (I), що знижує абсорбцію жирів, її фармацевтично прийнятної солі або сольвату або гідрату згаданої сполуки або згаданої солі.

Сполука Формули (I) може використовуватися окремо або в комбінації з принаймні одним додатковим фармацевтичним агентом, переважно агентом проти ожиріння.

Також забезпечується спосіб лікування атеросклерозу, панкреатиту внаслідок гіпертригліцеридемії або гіперглікемії (1) шляхом спричинення зменшення абсорбції спожитих жирів через інгібування МТР, (2) шляхом зменшення тригліцеридів через інгібування МТР або (3) шляхом зменшення

абсорбції вільних жирних кислот через інгібування МТР; у тварини, що потребує такого лікування, який включає введення тварині терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I), її фармацевтично прийнятної солі або сольвату або гідрату згаданої сполуки або згаданої солі. Сполука Формули (I) може використовуватися окремо або в комбінації з принаймні одним додатковим фармацевтичним агентом, переважно тим, який є придатним для використання при лікуванні атеросклерозу; панкреатиту внаслідок гіпертригліцеридемії або гіперглікемії.

Винахід також забезпечує спосіб лікування діабету, включаючи погіршення толерантності до глюкози, резистентності до інсуліну, інсулінзалежного цукрового діабету (Тип I) і неінсулінзалежного цукрового діабету (НІЗЦД або Тип II), що включає призначення тварині терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I), її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або гідрату згаданої сполуки або згаданої солі. Сполука Формули (I) може використовуватися окремо або в комбінації з принаймні одним додатковим фармацевтичним агентом, переважно тим, який є придатним для використання при лікуванні діабету. В переважному варіанті діабетом є діабет Типу II. В іншому переважному варіанті твариною є людина. У подальшому переважному варіанті твариною є тварина з родини кошачих, переважно, твариною з родини кошачих є кішка.

Подальший аспект представленого винаходу стосується фармацевтичного набору для використання споживачем при лікуванні або попередженні ожиріння, атеросклерозу, панкреатиту внаслідок гіпертригліцеридемії або гіперглікемії. Набір включає (a) прийнятну дозовану форму, що містить сполуку Формули (I); і (b) інструкції, що описують спосіб застосування дозованої форми, для лікування або попередження ожиріння, атеросклерозу, панкреатиту внаслідок гіпертригліцеридемії або гіперглікемії.

Інший варіант представленого винаходу стосується фармацевтичного набору, що містить: (a) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку Формули (I), (b) другу фармацевтичну композицію, що містить другу сполуку, придатну для використання для лікування або попередження ожиріння, атеросклерозу, панкреатиту внаслідок гіпертригліцеридемії або гіперглікемії; і (c) контейнер для вмісту першої і другої композиції.

#### Визначення термінів

У контексті даного винаходу термін "алкіл" стосується радикалу з нерозгалуженим і розгалуженим вуглеводневим ланцюгом загальної формули  $C_nH_{2n+1}$ . Наприклад, термін "( $C_1$ - $C_6$ )алкіл" означає моновалентну, нерозгалужену або насичену аліфатичну групу з розгалуженим ланцюгом, яка містить від 1 до 6 атомів вуглецю (наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, 3,3-диметилпропіл, гексил, 2-метилпентил і подібні). Подібним чином, алкільна частина в алкокси-групі, ацильний групі, алкіламіно-, діалкіламіно- або алкілтіо-групі має вищевказане значення.

"Галоген-заміщений алкіл" стосується алкільної групи, заміщеної одним або більшою кількістю атомів галогену (наприклад,  $-CH_2Cl$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$  і т.п.). Аналогічно, "фтор-заміщений алкіл" стосується алкільної групи, заміщеної одним або більшою кількістю атомів фтору.

Термін "ацил" стосується алкіл-, частково насичених або повністю насичених циклоалкіл-, частково насичених або повністю насичених гетероцикліл-, арил- і гетероарил-заміщених карбонільних груп. Наприклад, ацил включає групи, такі як ( $C_1$ - $C_6$ )алканойл, ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкілкарбоніл, гетероциклічний карбоніл, ароїл (наприклад, бензоїл) і гетероаройл.

Термін "заміщена", в даному контексті, стосується заміщення групи або фрагмента, означає, якщо не вказано інакше, що група або фрагмент є заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що стандартно використовуються в медичній хімії для такої групи або фрагмента.

Термін "галоген" означає F, Cl, Br або I. Переважно, галогеном є F, Cl або Br; більш переважно, F або Cl.

Термін "сольват" стосується молекулярного комплексу сполуки, представленій Формулою (I) (включаючи її проліки і фармацевтично прийнятні солі) з однією або більше молекулами розчинника. Такі молекули розчинника є молекулами, які традиційно використовуються у фармацевтиці і які, як відомо, є нешкідливими для реципієнта, наприклад, вода, етанол і подібні. Термін "гідрат" означає комплекс, де молекулою розчинника є молекула води.

Фраза "фармацевтично прийнятний" означає, що речовина або композиція повинні бути сумісні хімічно та/або токсикологічно з іншими інгредієнтами, що містяться в рецептурі, та/або з ссавцями, яких піддають лікуванню за її допомогою.

Термін "захисна група" або "Pg" означає замісник, який традиційно використовується для блокування або захисту певної функціональної групи, поки як інші функціональні групи в сполуці залишаються реакційно здатними. Наприклад, "амінозахисна група" означає замісник, приєднаний до аміногрупи, який блокує або захищає функціональну аміногрупу у сполуці. Придатні аміно-захисні групи включають ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBz) і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл (Fmoc). Подібним чином, "гідрокси-захисна група" означає замісник гідрокси-групи, який блокує або захищає функціональну гідрокси-групу. Придатні захисні групи включають ацетил і силіл. "Карбокси-захисна група" означає замісник карбокси-групи, який блокує або захищає функціональну карбокси-групу, таку як естерна група. Відомі карбокси-захисні групи включають  $-CH_2CH_2SO_2Ph$ , ціаноетил, 2-(триметилсиліл)етил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, 2-(п-толуолсульфоніл)етил, 2-(п-нітрофенілсульфеніл)етил, 2-(дифенілфосфіно)етил, нітроетил і подібні. Загальний опис захисних груп і їх застосування, дивіться [T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991].

Вираз "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки згідно з винаходом, яка дозволяє (i) лікувати або попереджувати певне захворювання, стан або розлад, (ii) послаблювати, полегшувати або усувати один або більше симптомів певного захворювання, стану або розладу, або (iii) попереджувати або затримувати прояв одного або більше симптомів певного захворювання, стану або розладу, описаних в цьому документі.

Термін "тварина" стосується як людей так і всіх інших теплокровних тварин тваринного світу, що мають гомеостатичний механізм, включаючи ссавців (наприклад, домашніх тварин, тварин, що утримуються в зоопарках і їстівних тварин) і птахів. Прикладами домашніх тварин є родини собак, (наприклад, собаки), кошачих, (наприклад, кішки) і коні; деякими прикладами їстівних тварин є свині, корови, вівці, домашні птахи і їм подібне. Переважно, твариною є ссавець. Переважно, ссавцем є людина, домашня тварина або їстівна тварина. Найбільше переважно, твариною є людина.

Терміни "виліковування", "лікувати" або "лікування" охоплюють як запобіжне, тобто профілактичне, так і паліативне лікування.

Термін "сполуки згідно з винаходом" (якщо не зазначено інакше) означає сполуки Формул (I), включаючи, взагалі і переважно, як визначено вище, сполуки Формул такі як (IA), (IA-1), (IA-1a), (IA-1b) і (IA-1c), їх проліки, фармацевтично прийнятні солі сполук і/або проліки і гідрати або сольвати сполук, солі і/або проліки, також як і всі стереоізмери, таутомери і мічені ізотопами сполуки.

Фіг.1 показує рентгенограму на порошку зразка кристалічної Форми А вказаної в заголовку Прикладу (1) сполуки. Зразок одержували як описане в Прикладі (1c).

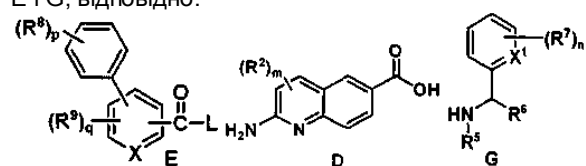
Фіг.2 показує рентгенограму на порошку зразка кристалічної Форми В вказаної в заголовку Прикладу (1) сполуки. Зразок одержували як описане в Прикладі (1d).

Дифракцію рентгенівських променів на порошку знімали, використовуючи Bruker D5000 порошковий дифрактометр рентгенівського випромінювання. Дифрактометр D5000 був обладнаний

мідним джерелом рентгенівського випромінювання і твердотільним датчиком Solax. В дифрактометрі D5000 використовувалася тета/2 тета геометрія знімання. Щілинна система, що використовувалася для лінійного джерела випромінювання представляла собою одну щілину шириною 1,0мм, розташовану перед зразком і дві щілини шириною (1,0 і 0,6мм), розташовані після зразка. Зразки сканували в інтервалі кутів від 3,0 до 40,0 градусів 2 тета. Дані знімали, використовуючи крок сканування 0,04°/крок і кожен крок знімали протягом 1 секунди.

В подальшому описі, використовуються деякі стандартно прийняті хімічні і скорочення і акроніми, які включають: UHP (адукт сечовина-пероксид водню), RuB<sub>5</sub>O (гексафторфосфат бром-тріс-піролідинофосфонію, BOC (трет-бутоксикарбоніл), EtOAc (етилацетат), Na (гідрид натрію), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (триацетоксиборгідриду натрію), HOBT (1-гідроксибензотриазол), EDC гідрохлорид (1-етил-3-(диметиламінопропіл)карбодіміду) і TGF (тетрагідрофуран).

Представлені сполуки можуть бути представлені, у вигляді центрального хінолінового ядра і груп приєднаних з лівого і правого боків, конкретні компоненти яких представлені нижче сполуками D, E і G, відповідно:



Одержання представлених сполук може здійснюватися, шляхом об'єднання E і D, потім додаванням G до E-D. Альтернативно, D і G можуть бути об'єднані, з одержанням D-G, яку потім об'єднували з E.

На наведеній нижче Схемі Ia проілюстрований один з способів одержання сполук Формули (I), де -C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)- є -C(O)- і R<sup>1</sup> є R<sup>1a</sup>. Відповідні сполуки, де R<sup>1</sup> є R<sup>1b</sup>, можуть бути одержані подібним способом, шляхом копіювання сполуки (E) в нижченаведеній схемі після заміни R<sup>1a</sup> на R<sup>1b</sup>, як описано нижче.

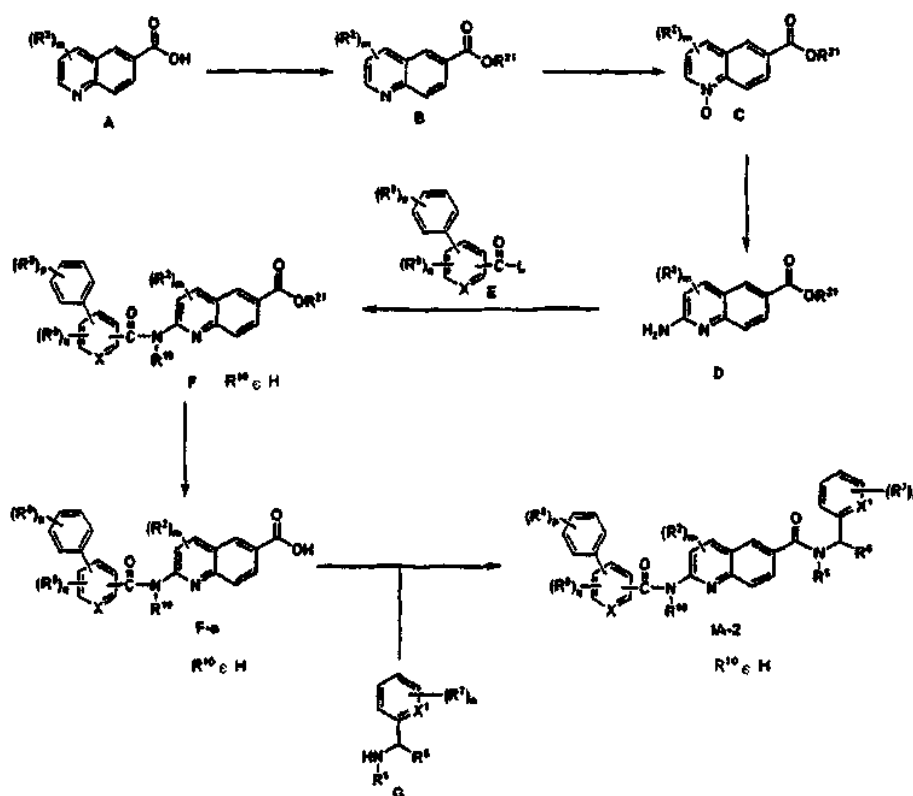


Схема 1а

Групу карбонової кислоти в хінолінкарбоновій кислоті (A) захищали, використовуючи стандартні методики захисту груп карбонової кислоти, добре відомі в цій галузі, наприклад, шляхом утворення відповідного естеру, одержуючи сполуку (B). Наприклад, бензиловий естер (R<sup>21</sup> є бензилом у (B)) одержували, шляхом обробки розчину сполуки (A) в EtOAc при кімнатній температурі за допомогою 1,1'-карбонілдіімідазолу, одержуючи активоване, похідне імідазоліду (A), з наступним додаванням до реакційної суміші бензинового спирту.

Окисдування сполуки (B) з одержанням відповідного N-оксиду, сполуки (C) може бути здійснено згідно з методиками, добре відомими в цій галузі. Наприклад, шляхом обробки треті-бутилового естеру (B) за допомогою перокситрифтороцтової кислоти, одержаної з трифтороцтового ангідриду і UHP, одержували відповідне похідне трет-бутилового естеру сполуки (C). Подібним чином, додаванням бензинового естеру сполуки (B) до суміші UHP і ангідриду фталевої кислоти в метилхлориді в інертній атмосфері при кімнатній температурі одержували відповідний бензиловий естер сполуки (C).

N-оксид сполуки (C) обробляли за допомогою сульфонілхлориду, переважно п-толуолсульфонілхлориду, одержуючи відповідне похідне сульфонату і потім реакційну суміш обробляли за допомогою джерела амонію, наприклад, водного гідроксиду амонію або аміаку в розчині метанолу, одержуючи сполуку 2-амінохіноліну (D). Альтернативно, амоній одержували in situ в органічному розчиннику з солі амонію і відповідної ос-

нови. Наприклад, коли R<sup>21</sup> є бензилом, реакційну суміш сполуки (C) і сульфонілхлориду дуже повільно додавали в інертній атмосфері до суспензії хлориду амонію в метилхлориді і триетиламіні з відповідним охолодженням, для контролювання екзотермічної реакції і підтримання температури в діапазоні приблизно від 25 до 30°C, одержуючи сполуку (D), в якій R<sup>21</sup> є бензилом.

Група "L" в сполуці (E) є -OH або відхідною групою ("LG") такою як атом хлору або N-імідазольна група. Активована карбонова кислота (E), в якій L є LG, може бути легко одержана з відповідної карбонової кислоти, використовуючи матеріали і методики, добре відомі в цій галузі. Наприклад, хлорангідрид сполуки (E), де X є -C(R<sup>a</sup>)- і R<sup>8</sup> є необов'язковим замісником фенілу, одержували з відповідної карбонової кислоти шляхом обробки за допомогою, наприклад, оксалілхлориду або сульфонілхлориду. Відповідну сполуку (E), де L в N-імідазольній групі може бути одержана за допомогою реакції відповідної вільної кислоти (E) з 1,1'-карбонілдіімідазолом. Карбонові кислоти сполуки (E), де X є -C(R<sup>a</sup>)-, є комерційно доступними (наприклад, 2-біфенілкарбонова кислота, 4'-метил-2-біфенілкарбонова кислота і 4'-трифторметил-2-біфенілкарбонова кислота), відомі з літератури [наприклад, Європейський патент №EP 0 059 983] або можуть бути легко одержані будь-яким середнім фахівцем цієї галузі, використовуючи матеріали і методики, добре відомі в цій галузі. Наприклад, в загальному синтезі кислот (E), де X є -C(R<sup>a</sup>)-, залучали реакцію конденсації Сузукі між арилборною кислотою (наприклад, 4-

ізопропілфенілборною кислотою) і галогенованим похідним естеру бензойної кислоти (наприклад, етил-2-йодбензоатом), з наступним гідролізом естерної групи. Умови для реакції конденсації Сузукі включають нагрівання борної кислоти і галогенованого естеру бензойної кислоти в присутності основи (наприклад, карбонату цезію, 2екв.) і каталізатора перехідного металу (наприклад, тетракаристрифенілфосфінпаладію (0), 1моль%) в розчиннику такому як 1,2-диметоксиетан. Також, кислоти, що відповідають кислотам сполуки (Е), за винятком того, що R<sup>8</sup>-несучу фенільну групу заміняли (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільною групою, наприклад, 2-циклогексилбензойна кислота і 2-циклопентилбензойна кислота, можуть бути одержані згідно з методикою описаною в Knoschel і інші [Tetrahedron 2000, 56, 4197], згідно з якою, етил 2-йодбензоат конденсували з циклоалкілцинкайдидом у присутності нікелевого каталізатора (Ni(AcAc)<sub>2</sub>), з одержанням етилового естеру 2-циклоалкілбензойної кислоти, який потім може бути перетворений на відповідну кислоту шляхом стандартного гідролізу (наприклад, водний LiOH/MeOH/ТГФ).

Сполуку амід (F), де R<sup>10</sup> є Н, одержували шляхом конденсації карбонової кислоти (Е) з сполукою аміну (D). Конденсування досягали, використовуючи ряд способів утворення амідного зв'язку і реагентів, добре відомих в літературі з хімії. Переважний спосіб включає комбінацію кислоти (Е) зі сполукою аміну (D) у присутності надлишку 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду і надлишку 4-диметиламінопіридину розчиненого у метилехлориді. Інший переважний спосіб конденсації кислоти (Е) з сполукою аміну (D) включає взаємодію між (D) і хлорангідридом (Е). Реакцію проводили в присутності основи (наприклад, піридину), з використанням розчинника такого як метилехлорид. Способи і реагенти (наприклад, оксалілхлорид) для одержання хлорангідриду, одержаного з Е, добре відомі середньому фахівцю цієї галузі.

Альтернативно, стадія конденсації і стадія, в якій активовану карбонову кислоту сполуки (Е) (L є LG) одержували з кислоти (Е) (L є -ОН), в деяких випадках може проводитися в тій же самій реакційній посудині. Наприклад, шляхом додавання у вигляді твердої речовини, аміну (D), де R<sup>21</sup> є бензилом, до суміші продуктів, одержаної взаємодією вільної кислоти (Е) з 1,1'-карбонілдіімідазолом у ТГФ і нагріванням реакційної суміші при температурі кипіння, одержували сполуку (F), де R<sup>10</sup> є Н і R<sup>21</sup> є бензилом.

Естер-захисну групу в сполуці (F) видаляли, одержуючи карбонову кислоту (F-a) або її сіль шляхом омилення. Наприклад, шляхом обробки суміші сполуки (F), де R<sup>21</sup> є бензилом, у 2-пропанолі за допомогою водного розчину гідроксиду калію і нагріванням реакційної суміші при температурі кипіння, одержували калієву сіль сполуки (F-a), де R<sup>10</sup> є Н. Бензиловий естер сполуки (F) може також піддаватися зняттю захисту шля-

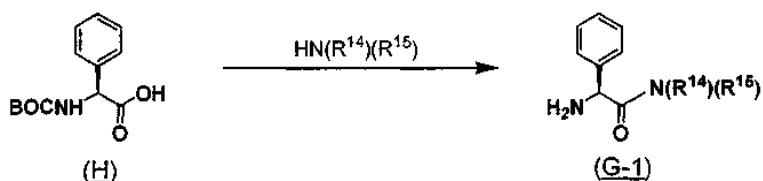
хом гідрування з використанням стандартних методик гідрування. Альтернативно, в прикладі, де захисною групою є трет-бутиловий естер, його гідролізують за допомогою сильної кислоти такої як трифтороцтова кислота або розчин хлорводневої кислоти.

Сполуки Формули (F) або (F-a), в яких R<sup>10</sup> є алкілом, одержували алкілуванням сполуки (F) або (F-a) при стандартних умовах. Наприклад, сполуку (F-a), де R<sup>10</sup> є метилом, одержували, шляхом обробки розчину (F-a) (R<sup>10</sup> є Н) в толуолі за допомогою диметилсульфату у присутності карбонату калію, гідроксиду калію і сульфату тетрабутиламонію, як описано в розділі Прикладів для одержання проміжної сполуки 2-[метил-(4'-трифторметилбifenіл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти.

Конденсування проміжних сполук (F-a) і (G) з одержанням кінцевої сполуки (IA-2) проводили, використовуючи звичайні методики амідування, добре відомі в цій галузі такі як, наприклад, описані в міжнародній патентній заявці з публікацією №WO 03/002533. В першому способі, основу таку як діізопропілетиламін додавали на холод до розчину сполук (F-1), (G), НОВТ і конденсувального агента такого як EDC в органічному розчиннику такому як метилехлорид, одержуючи кінцевий продукт, амід (IA-2). Альтернативно, калієву сіль сполуки (F-a) перетворювали на змішаний ангідрид, наприклад шляхом обробки солі калію в EtOAc і TEA на холод за допомогою розчину ізопропілхлорформіату в толуолі, після чого, залишали реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури. До цієї реакційної суміші додавали розчин сполуки (G) у EtOAc на холод (наприклад, ~ -20°C), одержуючи сполуку (IA-2). При процесі одержання вигідно кристалізувати продукт з реакційної суміші (після заміни розчинника етанолом з азеотропною відгонкою EtOAc і толуолу з етанолом), у присутності основи аміну такої як водний гідроксид амонію, для видалення будь-якого залишку вихідного матеріалу, сполуки (F-a).

Відповідно заміщену проміжну сполуку (G), в якій атом вуглецю, до якого приєднаний R<sup>6</sup>, є хіральним або рацемічним, одержували згідно з стандартними методиками, добре відомими в цій галузі [дивіться, наприклад, вищенаведену WO 03/002533 і патент США №6,369,075].

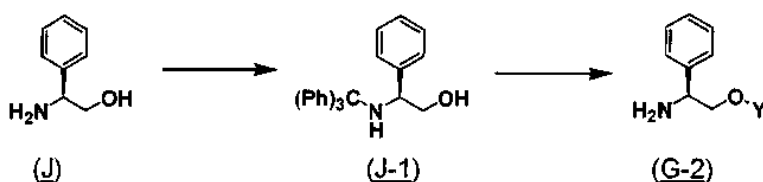
Сполуку (G), в якій R<sup>6</sup> є -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>), n є 0, R<sup>5</sup> є Н або -CH<sub>3</sub> і X<sup>1</sup> є -CH- (сполука (G-1)), стандартно одержували з комерційно доступних Восфенілгліцинів шляхом обробки за допомогою HN(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) і конденсувального агента такого як PyBrop у присутності основи такої як діізопропілетиламін, після видалення ВОС захисної групи, як проілюстровано в нижченаведених прикладах, для перетворення (H) на (G-1). Інші R<sup>5</sup> замісники можуть бути введені відновним амінуванням, шляхом обробки (G-1) за допомогою відповідного альдегіду або кетону і відновлювального агента такого як NaBH(OAc)<sub>3</sub>.



Сполуку (G), де  $R^6$  є  $-\text{CO}_2R^{20}$ , одержували шляхом естерифікації відповідно заміщеного (H) за допомогою  $R^{20}\text{OH}$  і видаленням BOC захисної групи.

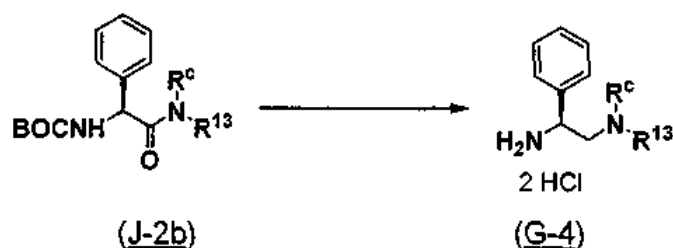
Сполуку (G), де  $R^6$  є  $-\text{CH}_2\text{-W-Y}$ , одержували як проілюстровано в нижченаведених прикладах для сполуки, в якій W є  $-\text{O}-$ , n є 0,  $R^5$  є H і  $X^1$  є  $-\text{CH}-$  (сполука (G-2)). Сполуку (J), що є комерційно доступною, обробляли за допомогою трифеніл-

метилхлориду у присутності триетиламіну в органічному розчиннику такому як дихлорметан, одержуючи аміно-захиснену сполуку (J-1), яку потім обробляли за допомогою Y-галіду у присутності основи (наприклад, NaH) в органічному розчиннику (наприклад, ТГФ), одержуючи, після видалення трифенілметилової групи, обробкою за допомогою кислоти (наприклад, 4 M HCl/діоксан), сполуки (G-2).



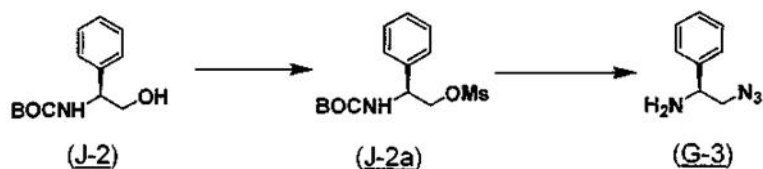
Сполуку (G), де  $R^6$  є  $-\text{CH}_2\text{N(R}^c\text{)(R}^{13}\text{)}$ , одержували як проілюстровано в нижченаведених прикладах для сполуки, в якій n є 0,  $R^5$  є H і  $X^1$  є  $-\text{CH}-$  (сполука (G-4)). Сполуку (J-2b) одержували з сполуки (H) способом, аналогічним описаному вище

для одержання сполуки (G-1) з (H). Сполуку (J-2b) відновлювали обробкою за допомогою, наприклад, алюмогідриду літію у ТГФ, одержуючи, після видалення BOC захисної групи, амін (G-4).



Альтернативний спосіб одержання певних сполук Формули (1), в якій  $R^6$  є  $-\text{CH}_2\text{N(R}^c\text{)(R}^{13}\text{)}$  здійснювали за допомогою проміжного азиду (G-3), який одержували як проілюстровано в нижченаведених прикладах. Розчин сполуки (J-2) і триетиламіну у метилхлориді обробляли за допо-

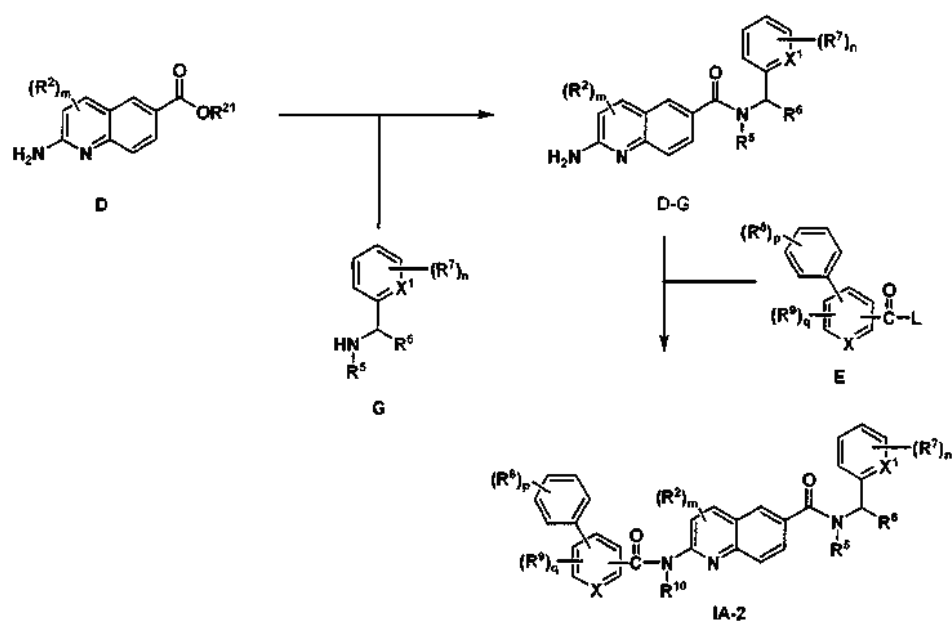
могою метансульфонілхлориду на холоду, одержуючи відповідний метансульфонатний естер (J-2a), який після обробки за допомогою азиду натрію у диметилсульфоксиді надавав азид (G-3).



Сполуку (G-3) конденсували з відповідно заміщеним похідним хінолін-6-карбонової кислоти (F-a), одержуючи відповідний адукт аміду, в якому  $R^6$  є  $-\text{CH}_2\text{N}_3$ . Шляхом обробки за допомогою трифенілфосфіну, потім гідроксиду натрію (1N розчин), одержували відповідну  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  сполуку, яку відповідно піддавали модифікуванню, одержуючи сполуки Формули (I), в яких  $R^6$  є  $-\text{CH}_2\text{N(R}^c\text{)(R}^{13}\text{)}$  (дивіться, наприклад, Приклади 5 і 6 наведені нижче).

Наведена нижче Схема 1b ілюструє альтернативний спосіб одержання сполук Формули (I), де  $-\text{C(R}^3\text{)(R}^4\text{)}-$  є  $-\text{C(O)-}$  і  $R^1$  є  $R^{1a}$ . Як наведено вище, відповідні сполуки, де  $R^1$  є  $R^{1b}$ , можуть бути одержані подібним чином, шляхом копіювання сполуки (E) в наведеній нижче схемі після заміни  $R^{1a}$  на  $R^{1b}$ .



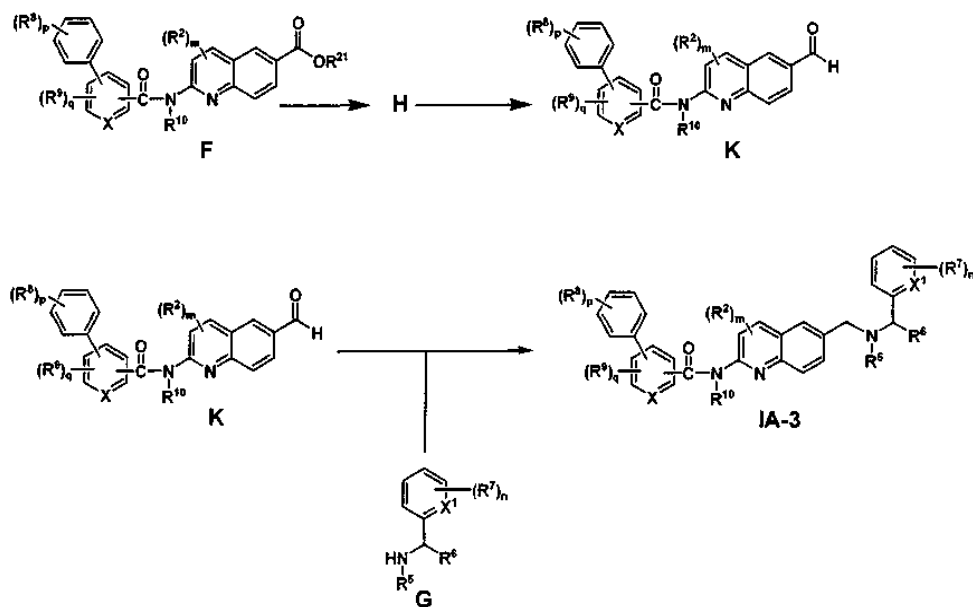


### Схема Ib

Сполуку (D) кислоти ( $R^{21}$  є H) або сіль кислоти (наприклад,  $R^{21}$  є катіоном таким як  $K^{(+)}$ ) конденсували з сполукою (G), при умовах, подібних описаним вище для конденсування сполуки (F-a) з (G) у Схемі Ia, одержуючи сполуку (D-G). Подібним чином сполука (D-G) може бути конденсована з сполукою (E) (L є -OH або LG) в умовах амі-

дування подібних описаним вище для конденсування сполуки (D) з (E) в Схемі Ia, з одержанням продукту (IA-2).

Сполуки Формули (I), де  $R^3$  і  $R^4$  кожен є H, можуть бути одержані як проілюстровано в Схемі II, наведеній нижче.



### Схема II

Естерну групу в сполуці (F) відновлювали, наприклад, за допомогою діізобутилалюмініїд-риду в органічному розчиннику такому як ТГФ, одержуючи відповідний спирт (H), який оксидували, наприклад, за допомогою перйодинану Десса Мартіна у  $CH_2Cl_2$ , одержуючи відповідний альдегід (K). Альдегід (K) об'єднували з проміжною

сполукою (G) у присутності відновлюваного агента такого як триацетоксиборогідрид натрію, одержуючи сполуку Формули (I), де  $R^3$  і  $R^4$  кожен є H, сполуку (IA-3) в Схемі II.

Для виділення сполук згідно з винаходом можуть застосовуватися традиційні способи і/або методики розділення і очищення, відомі серед-

ньому фахівцю в цій галузі, а також можуть використовуватись різні пов'язані з ними проміжні сполуки. Такі методики добре відомі середньому фахівцю в цій галузі і можуть включати, наприклад, всі види хроматографії (високоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ), колонкову хроматографію з використанням традиційних адсорбентів, таких як силікагель і тонкошарову хроматографію), перекристалізацію і методики диференційного (тобто рідина-рідина) екстрагування.

Сполуки і проміжні сполуки згідно з винаходом, що є основними за природою, здатні утворювати широкий перелік солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Солі можуть бути одержані *in situ* під час кінцевого виділення і очищення сполуки або за рахунок окремого введення у взаємодію сполуки з придатною органічною або неорганічною кислотою і виділення утвореної таким чином солі.

Приклади фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей представлених сполук включають гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, гідрофосфатні, ізонікотинатні, ацетатні, лактатні, саліцилатні, цитратні, гідроксидатні, тартратні, пантотенатні, бітартратні, аскорбатні, сукцинатні, малеатні, гентизинатні, фумаратні, глюконатні, глюкуронатні, сахаратні, форміатні, бензоатні, глутаматні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні, памонатні, пальмітатні, малонатні, стеаратні, лауратні, малатні, боратні, гексафторфосфатні, нафтиллатні, глюкогептонатні, лактобіонатні і лаурилсульфатні солі і подібні солі. Переважною сіллю сполук є гідрохлоридна сіль.

Певні сполуки винаходу і проміжні сполуки згідно з винаходом, що є кислими за природою, здатні утворювати солі з основами. Такі солі можуть включати катіони на основі лужних і лужноземельних металів, таких як натрій, літій, калій, кальцій, магній і подібні, а також амоній, четвертинний амоній і 1', 2' або 3' катіони аміну, які включають, але не обмежуються цим переліком, амоній, тетраметиламоній і тетраетиламоній і катіони метиламіну, етиламіну, диметиламін, триметиламіну, триетиламіну і подібні. Дивіться, наприклад, [Berge і інші, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)]. Перевага віддається солям натрію і калію.

Представлений винахід також включає проліки сполук Формули (I). Термін "проліки", в даному контексті, означає сполуку, яка трансформується *in vivo* з одержанням сполуки Формули (I) або фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату сполуки. Така трансформація може відбуватись через різні механізми, такі як гідроліз в крові. Опис застосування проліків наведений у [T. Higuchi і W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series; в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association і Pergamon Press, 1987; в Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115; і в J. Med. Chem. 1996, 39, 10].

Наприклад, якщо сполука згідно з винаходом містить функціональну групу карбонової кислоти, проліки можуть включати естер, утворений заміною атома водню кислотної групи, групою, такою як (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)алканойлоксиметил, 1-(алканойлокси)етил, що має від 4 до 9 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алканойлокси)етил, що має від 5 до 10 атомів вуглецю, алкоксикарбонілоксиметил, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, 1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 4 до 7 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 5 до 8 атомів вуглецю, M-(алкоксикарбоніл)амінометил, що має від 3 до 9 атомів вуглецю, 1-(N-(алкоксикарбоніл)аміно)етил, що має від 4 до 10 атомів вуглецю, 3-фталідил, 4-кротонолактоніл, гама-бутиролактон-4-іл, ді-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіламіно(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл (такий як β-диметиламіноетил), карбамоїл-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіл, N,N-ді(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкілкарбамоїл(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіл і піперидино-, піролідіно- або морфоліно(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл.

Подібним чином, якщо сполука згідно з винаходом містить функціональну групу спирту, проліки можуть бути утворені заміною атома водню у групі спирту, групою такою як (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлоксиметил, 1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлокси)етил, 1-метил-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлокси)етил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніламінометил, сукциноїл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойл, α-аміно(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойл, арилатил і α-аміноацил або α-аміноацил-α-аміноацил, де кожна α-аміноацильна група незалежно вибрана з природних L-амінокислот, P(O)(OH)<sub>2</sub>, P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub> або глікозилу (радикал, який одержується в результаті видалення гідроксильної групи геміацетальної форми карбогідрату).

Якщо сполука згідно з винаходом включає функціональну групу аміну, проліки можуть бути одержані заміною атома водню в аміногрупі, групою такою як R-карбоніл-, RO-карбоніл-, NRR'-карбоніл-, де R і R' кожен незалежно є (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілом, бензилом або R-карбонілом є природним α-аміноацилом або природним α-аміноацил-природним α-аміноацилом, -C(OH)C(O)OY', де Y' є H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл ом або бензилом, -C(OY<sub>0</sub>)Y<sub>1</sub>, де Y<sub>0</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом і Y<sub>1</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, карбокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом або моно-N- або ді-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноалкілом, -C(Y<sub>2</sub>)Y<sub>3</sub> де Y<sub>2</sub> є H або метилом і Y<sub>3</sub> є моно-N- або ді-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, морфоліно, піперидин-1-ілом або піролідин-1-ілом.

Багато сполук представленого винаходу містять один або більше асиметричних або хіральних центрів і, тому такі сполуки можуть існувати в різних стереоізомерних формах (наприклад, енантіомери та діастереоізомери). Зрозуміло, що представлений винахід охоплює всі стереоізомерні форми проміжних сполук і сполук згідно з винаходом також як і їх суміші, включаючи рацемічні суміші, що мають властивості корисні при лікуванні станів наведених в цьому документі або є проміжними сполуками, придатними для використання при одержанні сполук, що мають такі

властивості, становлять частину представленого винаходу. Крім того, представлений винахід включає всі геометричні ізомери і атропізомери. Наприклад, якщо проміжна сполука або сполука згідно з винаходом включає подвійний зв'язок або злите кільце, як цис-, так і транс- форми, а також суміші, входять в межі винаходу.

Діастереоізомерні суміші можуть розділятися на окремі діастереоізомери на основі їх фізико-хімічних відмінностей за допомогою методик, добре відомих фахівцям у цій галузі, таких як хроматографія і/або фракційна кристалізація. Енантіомери можуть розділятися за допомогою колонкової хіральної ВЕРХ хроматографії. Крім того, вони можуть розділятися перетворенням енантіомерної суміші в діастереоізомерну суміш за допомогою реакції з придатною оптично активною сполукою (наприклад, хіральна допоміжна сполука, така як хіральний спирт або хлорангідрид Мошера), розділенням діастереоізомерів і перетворенням (наприклад, гідролізом) індивідуальних діастереоізомерів у відповідні чисті енантіомери.

Сполуки згідно з винаходом можуть існувати в несольватованій, а також сольватованій формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і подібні, і також мається на увазі, що винахід охоплює як сольватовані, так і несольватовані форми.

Ряд сполук представленого винаходу і їх проміжних сполук проявляють таутомеризм і тому можуть існувати в різних таутомерних формах при певних умовах. Всі такі форми (наприклад, всі кето-енольні і імін-енамінні форми) включені в межі винаходу. Опис будь-якої конкретної таутомерної форми в будь-якій з структурних формул наведених у цьому документі приведений не з ціллю обмеження щодо тієї форми, а для ілюстрації повного набору таутомерних форм.

Представлений винахід також охоплює мічені ізотопами сполуки винаходу, які є ідентичні сполукам Формули (I) або їх проміжним сполукам, але в яких один або більша кількість атомів заміщена атомом, що має атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або атомного числа, що зазвичай зустрічається в природі. Прикладами ізоотопів, які можуть бути включені в сполуки згідно з винаходом є водень, вуглець, азот, кисень, фосфор, сірка, фтор, йод і хлор такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ , і  $^{36}\text{Cl}$ , відповідно.

Мічені ізотопами сполуки представленого винаходу взагалі можна одержати використовуючи наступні методики, описані в Схемах і/або в Прикладах наведених нижче, шляхом заміни неміченого ізотопом реагенту на мічений ізотопом реагент. Сполуки представленого винаходу інгібують МТР/Аро В секретування і тому є придатними для використання при лікуванні або попередженні будь-яких хворобливих станів або проявлень, при яких рівні Аро В, холестеролу в сироватці і/або тригліцериду є підвищеними. Такі хворобливі стани або проявлення включають ожиріння, атеросклероз, панкреатит, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, гіперліпідемію і діабет.

Представлений винахід також корисний при лікуванні або регулюванні станів надлишкової ваги за відсутністю ожиріння і станів з нормальною вагою, де контроль або регулювання ваги є бажаними для попередження розвитку ожиріння або стану надлишкової ваги або тільки для підтримування оптимальної, здорової ваги. Крім того, сполуки представленого винаходу є придатними для використання при лікуванні або попередженні захворювань і станів, що є клінічними наслідками захворювань або станів, згаданих вище. Крім того, представлені сполуки є придатними для використання при лікуванні або попередженні будь-якого стану, при якому є бажаним зменшення споживання їжі.

Тому, представлений винахід забезпечує способи лікування або попередження таких хворобливих станів або проявлень у тварини, які включають призначення тварині сполуки Формули (I), переважно її терапевтично ефективної кількості. Переважна підгрупа хворобливих станів або проявлень описана вище і включає атеросклероз, ожиріння, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, гіперліпідемію і діабет також як стани надлишкової ваги при відсутності ожиріння.

Представлені сполуки взагалі можуть призначатися у формі фармацевтичної композиції. Відповідно, представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки Формули (I) в суміші з фармацевтично прийнятним носієм або розбавником, також як способи лікування або попередження інгібіторами хворобливих станів або проявлень, що модулюються МТР або Аро-В секретуванням у тварини, які включають призначення тварині такої фармацевтичної композиції.

Сполуки Формули (I) і композиції, що їх містять є також придатними для використання при виробництві лікарських засобів для описаних тут терапевтичних застосувань.

Сполуки представленого винаходу можуть призначатися пацієнтові при рівнях дозування, що знаходяться в діапазоні приблизно від 0,1мг до приблизно 3,000мг на день. Дозування для людини знаходиться в діапазоні від приблизно 1мг до приблизно 1,000мг на день; переважно, приблизно від 1мг до приблизно 500мг на день; більш переважно, приблизно від 1мг до приблизно 250мг на день; найбільше переважно, приблизно від 1мг до приблизно 100мг на день; як правило, приблизно від 1мг до приблизно 50мг на день. Конкретне дозування і діапазон дозування, що може використовуватися, залежать від ряду факторів, включаючи вік і вагу пацієнта, спосіб введення, серйозність стану або захворювання, які лікують і фармакологічної дії сполуки, що призначають. Визначення діапазонів доз і оптимальних доз для конкретного пацієнта може бути здійснене середнім фахівцем у цій сфері, який має доступ до всіх даних.

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися в поєднанні з іншими фармацевтичними агентами для лікування хворобливих станів або проявлень, описаних в цьому документі. Тому, представлений винахід також забезпечує спосо-

би лікування, що включають призначені сполуки згідно з винаходом в комбінації з іншими фармацевтичними агентами.

Прийнятні фармацевтичні агенти, що можуть використовуватися в комбінації зі сполуками представленого винаходу, включають інші агенти проти ожиріння такі як антагоністи канабіноїдного рецептора-1 (CB-1) (такий як римонабант), інгібітори 11 $\beta$ -гідроксистероїду дегідрогенази-1 (11 $\beta$ -HSD типу 1), агоністи пептиду YY (PYY) і PYY (типу PYY3-36 або їх аналоги або їх похідні), агоністи MCR-4, агоністи холецистокініну-A (CCK-A), інгібітори повторного захоплення моноаміну (такі як сібутрамін), симпатоміметичні агенти, агоністи  $\beta_3$  адренергічного рецептора, агоністи допамінового рецептора (такі як бромкриптин), аналоги гормону стимулятора меланоцитів, агоністи рецептора 5HT<sub>2c</sub>, антагоністи гормону, концентруючого меланін, лептин (ОВ протеїн), аналоги лептину, агоністи лептинового рецептора, антагоністи галаніну, інгібітори ліпази (такі як тетрагідроліпстатин, тобто орлістат), анорексичні агенти (такі як агоніст бомбезину), антагоністи рецептора нейропептиду-Y (наприклад, антагоністи NPY Y5 рецептора), тіроміметичні агенти, дегідроепіандростерон або його аналог, агоністи або антагоністи глюкокортикоїдного рецептора, антагоністи рецептора орексину, агоністи глюкагоноподібного рецептора пептиду-1, циліарні нейротрофічні фактори (такі як Ахокіне™, який виробляється Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY і Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), інгібітори людського агуті-спорідненого протеїну (AGRP), антагоністи грелінового рецептора, антагоністи або зворотні агоністи рецептора гістаміну 3, агоністи рецептора нейромедіну U і подібні.

Сполуки даного винаходу можуть також використовуватися в сполученні з іншими фармацевтичними агентами (наприклад, агентами, що знижують рівень LDL-холестерину, агентами, що знижують рівень тригліцериду) для лікування захворювання/станів, описаних в цьому документі. Наприклад, представлені сполуки можуть використовуватися в комбінації з інгібітором HMG-CoA редуктази або інгібітором HMG-CoA синтази, інгібітором експресії гену HMG-CoA редуктази, інгібітором скваленсинтетази, інгібітором скваленоксидази, інгібітором скваленциклази, об'єднаним інгібітором скваленоксидази/циклази, інгібітором синтезу холестерину, інгібітором абсорбції холестерину таким як Zetia™ (езетиміб), інгібітором CETP, модулятором PPAR або іншими агентами, що знижують рівень холестерину такими як фібрат, іонообмінна смола, антиоксидант, інгібітор ACAT або секвестор жовчної кислоти. Інші фармацевтичні агенти, корисні в аспекті застосування комбінації згідно з винаходом включають інгібітори повторного захоплення жовчної кислоти, інгібітори транспорту жовчної кислоти клубової кишки, інгібітори ACC, антигіпертензивні агенти (такі як Norvasc®), діуретики, препарати на основі екстракту часнику, секвестори жовчної кислоти, антибіотики, антидіабетики і протизапальні агенти такі як аспірин або, переважно, про-

тизапальний агент, що інгібує циклооксигеназу-2 (Cox-2) в більшому ступені ніж, інгібує циклооксигеназу-1 (Cox-1) такий як целококсиб [патент США №5,466,823], валдекоксиб [патент США 5,633,272], парекоксиб [патент США 5,932,598], деракоксиб [CAS RN 169590-41-4], рофекоксиб [CAS RN 162011-90-7], еторікоксиб [CAS RN 202409-33-4] або луміракоксиб [CAS RN 220991-20-8].

Переважні антигіпертензивні агенти, придатні для використання в представленому винаході включають блокатори кальцієвого каналу, такі як Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®, Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vasacor®, Verelan®, bopitin®, Nimotop®, Norvasc® і Plendil®; інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE), такі як Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasc®, Vasotec® і Zestril®.

Переважні інгібітори HMG-CoA редуктази включають ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин або ривастатин; більш переважно, аторвастатин, особливо гемікальцієву сіль аторвастатину.

Сполуки згідно з винаходом також можуть призначатися у комбінації з природною сполукою, яка знижує рівні холестерину у плазмі. Такі природні сполуки зазвичай називаються нутрацевтиками і включають, наприклад, екстракт часнику, екстракт рослини Hoodia і ніацин.

Діабет (особливо типу II), резистентність до інсуліну, погіршення толерантності до глюкози або будь-яке діабетичне ускладнення, таке як нейропатія, нефропатія, ретинопатія або катаракта, може лікуватися введенням терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) у комбінації з одним або більшою кількістю інших агентів, що застосовуються при лікуванні діабету. Такі агенти включають PPAR $\gamma$  активатори, інсулін, інгібітори глікогенфосфорилази, інгібітори глікозидази, інгібітори амілази, інгібітори DPP-IV, інгібітори альдозоредуктази (ARI) (наприклад, зополрестат), інгібітори сорбітдегідрогенази (SDI), бігуаніди (наприклад, метформін, фенформін або буформін), агенти, що сприяють секретуванню інсуліну (наприклад, сульфонілсечовини і глініди), глітазони, не глітазонові агоністи PPAR $\beta$ , інгібітори ФДЕ5, інгібітори GSK-3, антагоністи глюкагону, інгібітори f-1, 6-BP-ази (Metabasis/Sankyo), GLP-1/аналоги (AC 2993, також відомий як ексендин-4), міметики інсуліну (Merck natural products), інгібітори PKC- $\beta$  і AGE руйнівники.

Доза додаткового фармацевтичного агента взагалі залежить від ряду факторів, включно із станом здоров'я суб'єкта, що проходить лікування, обсягом бажаного лікування, природою і видом суміжної терапії, якщо така проводиться і, частотою лікування та бажаним ефектом. Загалом діапазон доз такого додаткового фармацевтичного агента становить приблизно від 0,001мг до приблизно 100мг на кілограм маси тіла індивіда на день, переважно приблизно від 0,1мг до приблизно 10мг на кілограм маси тіла індивіда на день. Проте, може бути необхідна певна гнучкість в діапазоні доз залежно від віку і ваги суб'єкта,

який проходить лікування, вибраного способу призначення, певного агента проти ожиріння, який призначається і подібного. Визначення діапазону доз і оптимальних доз для конкретного пацієнта може бути здійснене середнім фахівцем у цій сфері, який має доступ до всіх даних.

Відповідно до способів лікування згідно з винаходом сполуку згідно з винаходом або комбінацією сполуки згідно з винаходом і принаймні одного додаткового фармацевтичного агента (які згадуються в цьому описі як "комбінація") призначають суб'єкту, який потребує такого лікування, переважно у формі фармацевтичної композиції. У випадку комбінації згідно з винаходом сполука згідно з винаходом і принаймні один додатковий фармацевтичний агент (наприклад, інший агент проти ожиріння) можуть призначатися або окремо, або у вигляді фармацевтичної композиції, яка включає обидва компоненти. Загалом віддається перевага пероральному призначенню.

Коли комбінація сполуки згідно з винаходом і принаймні один інший фармацевтичний агент призначаються разом, таке призначення може бути послідовним у часі або одночасним. Взагалі, перевага віддається послідовному призначенню комбінацій лікарських засобів. При послідовному призначенні сполука згідно з винаходом і додатковий фармацевтичний агент можуть призначатися в будь-якому порядку. Взагалі, перевага віддається тому, щоб таке призначення було пероральним. Особлива перевага віддається тому, щоб таке призначення було пероральним і одночасним. Коли сполука згідно з винаходом і додатковий фармацевтичний агент призначаються послідовно, кожен із компонентів може призначатися або однаковими, або різними способами.

Відповідно до способів згідно з винаходом сполука згідно з винаходом або комбінація переважно призначається у формі фармацевтичної композиції. Відповідно, сполука згідно з винаходом або комбінація може призначатися пацієнту окремо або разом у будь-якій традиційній пероральній, ректальній, трансдермальній, парентеральній (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно), інтрацестернальній, інтравапнальній, інтраперитонеальній, місцевій (наприклад, порошок, мазь, крем, спрей або лосьйон), букальній або назальній дозований лікарській формі (наприклад, спрей, краплі або засіб для інгаляції).

Сполуки згідно з винаходом або комбінації можуть призначатися окремо, але як правило призначаються в суміші з одним або більше прийнятними фармацевтичними ексципієнтами, ад'ювантами, розріджувачами або носіями, відомими в цій галузі і вибраними в відповідності до призначеного шляху введення і стандартної фармацевтичної практики. Сполука згідно з винаходом або комбінація може бути сформована для забезпечення дозованих форм негайного-, відстроченого-, модифікованого-, тривалого-, пульсуючого- або контрольованого- вивільнення, в залежності від бажаного шляху введення і спе-

цифіки профілю вивільнення, співрозмірного з терапевтичними потребами.

Фармацевтична композиція містить сполуку згідно з винаходом або комбінацію в кількості, як правило, в діапазоні від приблизно 1% до приблизно 75%, 80%, 85%, 90% або навіть 95% (за масою) композиції, зазвичай в діапазоні приблизно від 1%, 2% або 3% до приблизно 50%, 60% або 70%, більш частіше, в діапазоні приблизно від 1%, 2% або 3% до менше ніж 50% як наприклад, в діапазоні приблизно 25%, 30% або 35%.

Способи одержання різних фармацевтичних композицій з конкретною кількістю активної сполуки відомі фахівцям цієї галузі. Для прикладів, дивіться [Remington: The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD, 20<sup>th</sup> ed. 2000].

Композиції, придатні для парентеральних ін'єкцій взагалі включають фармацевтично прийнятні стерильні водні або безводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії і стерильні порошки для відновлення у стерильні ін'єкційні розчини або дисперсії. Приклади придатних водних і безводних носіїв або розбавників (включно з розчинниками і носіями) включають воду, етанол, поліолі (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин і подібні), придатні їх суміші, тригліцериди, включаючи рослинні олії, такі як оливкова олія і ін'єкційні органічні естери, такі як етилолеат. Перевага віддається носію з торговою назвою Miglyol<sup>®</sup>, естеру каприлової/капринової кислоти з гліцерином або пропіленгліколем (наприклад, Miglyol<sup>®</sup> 812, Miglyol<sup>®</sup> 829, Miglyol<sup>®</sup> 840), який виробляється Condea Vista Co., Cranford, NJ. Належна плінність може підтримуватися, наприклад, шляхом застосування покриття такого як лецитин, шляхом забезпечення необхідного розміру частинок у випадку дисперсій і за допомогою застосування поверхнево-активних речовин.

Ці композиції для парентерального введення можуть також містити ексципієнти такі як консерванти, зволожувачі, емульгатори і диспергуючі агенти.

Тверді дозовані форми для перорального призначення включають капсули, таблетки, порошки, жувальні гумки, лозенги, пігулки, порошки і мультичастинкові препарати (гранули). У таких твердих дозованих формах сполуку згідно з винаходом або комбінацію змішують з принаймні одним інертним наповнювачем, розбавником або носієм. Придатні ексципієнти, розбавники або носії включають такі матеріали як цитрат натрію або дикальцій фосфат і/або (а) наповнювачі або сухі розбавники (наприклад, мікрокристалічну целюлозу (яка виробляється FMC Corp., як Avicel<sup>™</sup>) крохмалі, лактозу, сахарозу, маніт, кремнієву кислоту, ксиліт, сорбіт, декстрозу, гідрофосфат кальцію, декстрин, альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, поліетиленгліколь, середньоланцюгові жирні кислоти, оксид титану, оксид магнію, оксид алюмінію і подібні); (б) один або більшу кількість зв'язувальних агентів (наприклад, карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, желатин, гуміарабік, етилцелюлозу, полівініловий

спирт, пуллан, прежелатинізований крохмаль, агар, трагакант, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахарозу, акацію і подібні); (с) один або більшу кількість змочувальних агентів (наприклад, гліцерин і подібні); (d) один або більшу кількість дезінтегруючих агентів, (наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінову кислоту, деякі комплексні силікати, карбонат натрію, лаурилсульфат натрію, натрійкрохмальгліколят (який виробляється Edward Mendell Co., як Explotab™), зшитий полівінілпіролідон, натрієвскрармелозу А-типу (яка виробляється як Ac-di-sol™), поліакрилін калію (іонообмінна смола) і подібні); (е) один або більшу кількість розчинів уповільнювачів (наприклад, парафін і подібні); (f) один або більшу кількість акселераторів абсорбції (наприклад, четвертинні солі амонію і подібні), (g) один або більшу кількість змочувальних агентів (наприклад, цетиловий спирт, моностеарат гліцерину і т.п.); (h) один або більшу кількість адсорбентів (наприклад, каолін, бентоніт і подібні); i/або (i) один або більшу кількість змащувальних агентів (наприклад, тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, стеаринову кислоту, поліоксил стеарату, цетанол, тальк, гідроване касторове масло, естер сахарози жирної кислоти, диметилполіілоксан, мікрокристалічний віск, жовтий бджолиний віск, білий бджолиний віск, тверді поліетиленгліколі, натрієвскрармелозу і подібні). У випадку капсул і таблеток, дозовані форми можуть також містити буферуючі агенти.

Тверді композиції подібного типу можуть також застосовуватися як наповнювачі у м'яких або твердих желатинових капсулах, в яких використовуються такі наповнювачі, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною масою і подібні.

Тверді дозовані лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули і гранули можуть виготовлятися з покриттями і в оболонках, такими як ентєральні покриття та інші покриття, добре відомі у цій галузі. Вони також можуть містити забарвлюючі агенти і можуть бути також такою композицією, яка забезпечує уповільнене вивільнення сполуки згідно з винаходом i/або додаткового фармацевтичного агента. Приклади оболонкових композицій, які можуть використовуватися, включають полімерні речовини і воски. Лікарська речовина також може використовуватися у вигляді мікрокапсул, при необхідності з одним або більше вищезгаданими ексципієнтами.

Для таблеток, активний агент типово складає менше ніж 50% (масових) рецептури і переважно менше ніж 10%, наприклад, 5% або 2,5% масових. Значну частину рецептури складають наповнювачі, розбавники, дезінтегратори, змащувальні агенти і необов'язково, ароматизатори. Композиція з цих інгредієнтів добре відома в цій галузі. Частіше наповнювачі/розріджувачі складають суміші з двох або більшої кількості наступних компонентів: мікрокристалічної целюлози, маніту, лактози (всі типів), крохмалю і дикальційфосфату. Суміші наповнювач/розріджувач зазвичай складають менше ніж 98% рецептури і переважно

менше ніж 95%, наприклад 93,5%. У переважному варіанті, дезінтегратори включають Ac-di-sol™, Explotab™, крохмаль і натрієвскрармелозу. Якщо дезінтегратор присутній, його кількість зазвичай становить менше ніж 10% рецептури або менше ніж 5%, наприклад, кількість дорівнює приблизно 3%. Переважно змащувальним агентом є стеарат магнію. Якщо змащувальний агент присутній, його кількість становить менше ніж 5% рецептури або менше ніж 3%, наприклад, приблизно 1%.

Таблетки можна виготовити за допомогою стандартних способів, наприклад, безпосереднім пресуванням або вологим гранулюванням, сухим гранулюванням або гранулюванням з розплавленням, способом заморожування розплаву і екструзією. Ядра таблеток можуть бути моно або багатошаровими і можуть бути покриті прийнятним шаром покриття відомим в цій галузі.

Рідкі дозовані форми для перорального призначення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. Крім того, сполука згідно з винаходом або комбінація, рідка дозована лікарська форма може містити інертні розбавники, які традиційно використовуються у цій галузі, такі як вода або інші розчинники, сольобілізуючі агенти і емульгатори, як наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (наприклад, бавовняну олію, олію земляного горіха, олію паростків пшениці, оливкова олію, касторова олію, сезамова олію і подібні), Miglyol® (який виробляється CONDEA Vista Co., Cranford, NJ), гліцерин, тетрагідрофурфуріловий спирт, поліетиленгліколі і естери жирних кислот сорбіту або суміші цих речовин і їм подібні.

Окрім таких інертних розбавників, композиція також може містити ексципієнти, такі як зволожуючі агенти, емульгатори і суспендуєчі агенти, підсолоджуючі, смакові і ароматичні агенти.

Пероральні рідкі форми сполук згідно з винаходом або комбінації включають розчини, в яких активна сполука є повністю розчиненою. Приклади розчинників включають всі фармацевтично прийнятні розчинники придатні для перорального введення, особливо ті, в яких сполуки винаходу, виявляють гарну розчинність, наприклад, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, їстівні олії і системи на основі гліцерилу і гліцериду. Системи на основі гліцерилу і гліцериду можуть включати, наприклад, наступні марковані продукти (і відповідні генеричні продукти): Captex™ 355 EP (гліцерил трикаприлат/капрат, який виробляється Abitec, Columbus OH), Crodamol™ GTC/C (середньоланцюговий тригліцерид, який виробляється Croda, Cowick Hall, UK) або Labrafac™ CC (середньоланцюгові тригліцериди, які виробляються Gattefosse), Captex™ 500P (гліцерилтриацетат тобто, триацетин, який виробляється Abitec), Capmul™ MCM (середньоланцюгові моно- і дигліцериди, які виробляються Abitec), Migyol™ 812 (каприловий/каприновий тригліцерид, який виробляється Condea, Cranford NJ), Migyol™ 829 (кап-

риловий/каприновий/сукциновий тригліцерид, який виробляється Condea), Migyol™ 840 (пропіленгліколевий дикаприлат/дикапрат, який виробляється Condea), Labrafil™ M1944CS (олеоїлмакроголь-6-гліцериди, які виробляються Gattefosse), Peseol™ (гліцерилмоноолеат, який виробляється Gattefosse) і Maisine™ 35-1 (гліцерилмоноолеат, який виробляється Gattefosse). Особливий інтерес представляють середньоланцюгові (приблизно від C<sub>8</sub> до C<sub>10</sub>) тригліцеридні масла. Ці розчинники часто складають основну частину композиції, тобто, більше ніж приблизно 50%, зазвичай більше ніж приблизно 80%, наприклад, приблизно 95% або 99%. З розчинниками також можуть бути включені ад'юванти і добавки переважно як агенти, що маскують смак, агенти, що покращують апетит і аромат, антиоксиданти, стабілізатори, текстурні модифікатори, модифікатори в'язкості або солубілізатори.

Суспензії, додатково до сполуки згідно з винаходом або комбінації, можуть додатково містити носії такі як суспендуючі агенти, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетилленсорбітолові і сорбітанові естери, мікрокристалічний целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакантову смолу або суміші цих речовин і подібні.

Композиції для ректального або вагінального призначення переважно включають супозиторії, які можуть бути одержані змішуванням сполуки згідно з винаходом або комбінації з придатними не подразнюючими ексципієнтами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які при звичайній кімнатній температурі є твердими, але розріджуються при температурі тіла і плавляться у прямій кишці або вагіні, вивільняючи таким чином активні компоненти.

Дозовані лікарські форми для місцевого призначення сполук представленого винаходу і комбінацій включають мазі, креми, лосьйони, порошки і спреї. Лікарські речовини примішують до фармацевтично прийнятного ексципієнта, розбавника або носія і будь-яких консервантів, буферів або газів-носіїв, в яких може виникнути необхідність.

Більшість сполук представленого винаходу є низькорозчинними в воді, наприклад, менше ніж приблизно 1мкг/мл. Тому, рідкі композиції в солубілізуючих, неводних розчинниках таких як описані вище середньоланцюгових тригліцеридних маслах є переважною дозованою формою для цих сполук.

Тверді аморфні дисперсії, включаючи дисперсії одержані за допомогою сушки розпиленням, є також переважною дозованою формою для низькорозчинних сполук згідно з винаходом. Термін "тверда аморфна дисперсія" означає твердий матеріал, у якому принаймні частина низькорозчинної сполуки знаходиться в аморфній формі і диспергована у водорозчинному полімері. Термін "аморфний" означає, що низькорозчинна сполука знаходиться не в кристалічному стані. Термін "кристалічний" означає, що сполука характеризується упорядкованістю просторової молекулярної

структури на великих відстанях в тривимірному просторі, принаймні 100 одиниць повторюваності в кожному вимірі. Таким чином, термін аморфний включає не тільки матеріал, що не має по суті ніякої упорядкованості просторової структури, але також і матеріал, що може мати в деякій мірі незначний ступінь упорядкованості структури, але упорядкованість структури знаходиться в менше ніж і/або знаходиться тільки на дуже коротких відстанях. Аморфний матеріал може бути охарактеризований методами, відомими в цій галузі такими як кристалографія за допомогою дифракції рентгенівських променів на порошку (PXRD), твердотільного ЯМР або тепловими методами такими як диференційна скануюча калориметрія (DSC).

Переважно, принаймні головна частина (тобто, принаймні приблизно 60мас.%) низькорозчинної сполуки в твердій аморфній дисперсії знаходиться в аморфному стані. Сполука може існувати всередині твердої аморфної дисперсії у відносно чистих аморфних доменах або областях, у вигляді твердого розчину сполуки гомогенно розподіленої по всьому полімеру або будь-якої комбінації цих станів або станів, що займають проміжне положення між ними. Переважно, тверда аморфна дисперсія є по суті гомогенною так, що аморфна сполука диспергована настільки гомогенно наскільки це можливо по всьому полімеру. Термін "по суті гомогенний", в даному контексті, означає що частина сполуки, що присутня у відносно чистих аморфних доменах або областях усередині твердої аморфної дисперсії є відносно незначною, порядку менше ніж 20мас.% і переважно менше ніж 10мас.% загальної кількості лікарського засобу.

Водорозчинні полімери, що придатні для використання у твердих аморфних дисперсіях, повинні бути інертними, в тому сенсі, що вони не проявляють несприятливу хімічну активність по відношенню до низькорозчинної сполуки, є фармацевтично прийнятними і мають принаймні деяку розчинність в водному розчині при фізіологічно релевантних значеннях показників рН (наприклад, 1-8). Полімер може бути нейтральним або здатним до іонізації і повинний мати водорозчинність принаймні 0,1мг/мл при принаймні частині діапазону 1-8 показника рН.

Водорозчинні полімери, придатні для використання з представленим винаходом, можуть бути целюлозними або нецелюлозними. Полімери можуть бути нейтральними або здатними до іонізації у водному розчині. Серед описаних полімерів перевага віддається, полімерам здатним до іонізації і целюлозним полімерам, більша перевага віддається здатним до іонізації целюлозним полімерам.

Приклади водорозчинних полімерів включають ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS), гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), фталат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP), карбоксиметилетилцелюлозу (CMEC), ацетат фталат целюлози (CAP), ацетат тримелітат целюлози (CAT), полівінілпіролідон (PVP), гідроксипропілцелюлозу (HPC), метилцелюлозу

(MC), блок сополімерів етиленоксиду і пропіленоксиду (PEO/PPO, також відомий як полоксамери) і їх суміші. Особливо переважні полімери включають HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMES, CAP, CAT, PVP, полоксамери і їх суміші. Найбільша перевага віддається HPMCAS. Дивіться, [Європейську патентну заявку з номером публікації 0 901 786 A2], розкриття якої включене тут посиланням.

Тверді аморфні дисперсії можуть бути одержані згідно з будь-яким способом одержання твердих аморфних дисперсій, з одержанням принаймні більшої частини (принаймні 60%) низькорозчинної сполуки в аморфному стані. Такі способи включають механічні, термічні процеси і процеси розчинення. Приклади механічних процесів включають процес подрібнення і екструзію; процеси розплавлення, що включають високотемпературне розплавлення, розплавлення модифікованим розчинником, способи заморожування розплаву; і способи з використанням розчинника, що включають осадження з осаджувачем, нанесення покриття методом розпилення і сушку розпиленням. Дивіться, наприклад, наступні патенти США, відповідні розкриття яких включені тут посиланням: номери [5,456,923 і 5,939,099], що описують одержання дисперсій методами екструзії; номери [5,340,591 і 4,673,564], що описують одержання дисперсій способами подрібнення; і номери [5,707,646 і 4,894,235], що описують одержання дисперсій, способами заморожування розплаву. В переважному способі, тверду аморфну дисперсію одержують, сушкою розпиленням, як розкрито в Європейській патентній заявці, з номером публікації 0 901 786 A2. В цьому способі, сполуку і полімер розчиняють у розчиннику, такому як ацетон або метанол і потім розчинник швидко видаляють з розчину сушкою розпиленням, з одержанням твердої аморфної дисперсії. Тверді аморфні дисперсії можуть бути одержані з вмістом до приблизно 99мас.% сполуки, наприклад, 1мас.%, 5мас.%, 10мас.%, 25мас.%, 50мас.%, 75мас.%, 95мас.% або при бажанні 98мас.%.

Тверда дисперсія може використовуватися безпосередньо як дозована форма або може служити як продукт, що застосовується для виробництва (MUP) при одержанні інших дозованих форм таких як капсул, таблеток, розчинів або суспензій. Прикладом водної суспензії є водна суспензія 1:1 (мас/мас) сполука/HPMCAS-HF висушена розпиленням дисперсія, що містить 2,5мг/мл сполуки в 2% полісорбаті-80. Тверді дисперсії для використання в таблетці або капсулі, як правило, змішують з іншими ексципієнтами або ад'ювантами, що типово знаходяться в таких дозованих формах. Наприклад, типовий наповнювач для капсул містить 2:1 (мас./мас.) сполука/HPMCAS-MF висушена розпиленням дисперсія (60%), лактозу (швидко плинну) (15%), мікрокристалічну целюлозу (наприклад, Avicel®-102) (15,8%), натрій крохмаль (7%), натрійлаурилсульфат (2%) і стеарат магнію (1%).

HPMCAS полімери виробляються низького, середнього і вищого сорту як Aqoat®-LF, Aqoat®-MF і Aqoat®-HF, відповідно від Shin-Etsu Chemical

Co., LTD, Токіо, Японія. Перевага віддається вищим сортам MF і HF.

У наступних параграфах описані приклади композицій, дозованих лікарських форм і подібні, які використовуються у відмінних від людини тварин. Призначення сполук згідно з винаходом і комбінацій сполук згідно з винаходом із засобами проти ожиріння може здійснюватись пероральним або непероральним способом.

Кількість сполуки згідно з винаходом або комбінації сполуки згідно з винаходом з іншим агентом проти ожиріння для призначення підбирають таким чином, щоб одержати ефективну дозу. Як правило, денна доза, яка призначається тварині перорально, становить від приблизно 0,01 до приблизно 1,000мг/кг маси тіла, наприклад, від приблизно 0,01 до приблизно 300мг/кг маси тіла або від приблизно 0,01 і до приблизно 100мг/кг або від приблизно 0,01 і до приблизно 50мг/кг маси тіла, або від приблизно 0,01 і до приблизно 25мг/кг, або від приблизно 0,01 і до приблизно 10мг/кг або від приблизно 0,01 і до приблизно 5мг/кг.

Сполука згідно з винаходом (або комбінація) може додаватися у питну воду, завдяки чому терапевтична доза сполуки споживається з денною нормою води. Сполука може безпосередньо відмірюватись у питну воду, переважно у рідкій формі, у формі водорозчинного концентрату (такий як водний розчин водорозчинної солі).

Сполука згідно з винаходом (або комбінація) може додаватися безпосередньо у їжу, у чистому вигляді також як і у формі кормової добавки для тварин, яка також називається премікс або концентрат. Премікс або концентрат сполуки в носії більш часто вживається для включення агента у їжу. Придатними носіями є рідини або тверді речовини, за бажанням, такі як вода, різні помоли, такі як альфальфа, помол сої, продукт на основі бавовняного масла, продукт на основі льняного масла, маїсовий помол і кукурудзяний помол, меласа, сечовина, кістяне борошно і мінеральні суміші, такі як суміші, що традиційно використовуються в кормах у птахівництві. Особливо ефективним носієм є сам відповідний тваринний корм, а саме незначна частина такого корму Носій полегшує однорідний розподіл сполуки в готовому кормі, з яким змішується премікс. Переважно, сполуку ретельно домішують у такий премікс і після цього додають у їжу. У зв'язку з цим сполука може бути диспергована або розчинена у придатні олійному носії, такому як соєва олія, кукурудзяна олія, бавовняна олія і подібні, або у легкому органічному розчиннику, змішаному з носієм. Бажано, щоб частка сполуки в концентраті могла змінюватись в широкому діапазоні, оскільки кількість сполуки в готовому кормі може регулюватися примішуванням відповідної кількості преміксу у корм з одержанням бажаного рівня вмісту сполуки.

Високоєфективні концентрати можуть змішуватися виробником кормів з протеїновими носіями, такими як продукт на основі соєвого масла та інші продукти, як описувалося вище, з одержанням концентрованих добавок, придатних для



безпосереднього вживання тваринами в їжу. У таких випадках тваринам дозволяється притримуватись звичайної дієти. Альтернативно такі концентровані добавки може бути безпосередньо додані до корму з одержанням збалансованого за вмістом поживних речовин готового корму, який містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом. Такі суміші ретельно вимішують з допомогою стандартних методик, таких як з використанням блендера з подвійною оболонкою для забезпечення однорідності.

Якщо така добавка використовується як полива або посилка на корм, це також допомагає забезпечити рівномірність розподілу сполуки по верх корму.

Питну воду і корм, ефективні для збільшення кількості пісного м'яса і для покращення відношення пісного м'яса до сала зазвичай одержують змішуванням сполуки згідно з винаходом з достатньою кількістю тваринного корму з одержанням приблизно від  $10^{-3}$  до приблизно 500 частинок на мільйон сполуки в кормі або воді.

Переважний корм для свиней, худоби та овець і кіз з лікарським засобом, як правило, містить приблизно від 1 до приблизно 400 грамів сполуки згідно з винаходом (або комбінації) на тону корму, при цьому оптимальна кількість для названих тварин становить приблизно від 50 до приблизно 300 грамів на тону корму.

Переважні корми для птиці і домашніх тварин зазвичай містять приблизно від 1 до приблизно 400 грамів і переважно приблизно від 10 до приблизно 400 грамів сполуки згідно з винаходом (або комбінації) на тону корму.

Для парентерального призначення тваринам сполуки згідно з винаходом (або комбінація) можуть бути одержані у формі пасти або драже і призначатися як імплантат, зазвичай під шкірою голови або вуха тварини, у якій прагнуть підвищити нарощування пісного м'яса та покращення відношення пісного м'яса до сала.

Пастоподібні композиції можуть бути одержані диспергуванням лікарської речовини в фармацевтично прийнятній олії, такій як арахісова олія, сезамова олія, кукурудзяна олія або подібні.

Гранули, які містять ефективну кількість сполуки згідно з винаходом, фармацевтичну композицію або комбінацію можуть бути одержані змішуванням сполуки згідно з винаходом або комбінації з розбавником, таким як карбовоском, карнуба воском і подібними і змашувачем, таким як стеарат магнію або кальцію, який додається для покращення процесу гранулювання.

Зрозуміло, звичайно ж, що для забезпечення бажаної дози, за допомогою якої досягається підвищення нарощування пісного м'яса і покращення співвідношення пісного м'яса до сала тварині може призначатися більше, ніж одна гранула. Більше того, для підтримання необхідної кількості лікарської речовини в тілі тварини також періодично під час лікування можуть застосовуватись імплантанти.

Представлений винахід має декілька переваг, важливих для ветеринарної галузі. Цей винахід робить можливим для власників домашніх тварин

або ветеринарів підвищити кількість пісного м'яса або зменшити відсоток небажаного жиру у домашніх тварин. Селекціонери, які розводять птицю, корів і свиней, зможуть за допомогою способу згідно з представленим винаходом забезпечити виведення тварин з більш пісним м'ясом, що диктуватиме вищу ціну у м'ясопереробній галузі.

Варіанти винаходу в їх конкретній реалізації ілюструються наведеними далі Прикладами. Проте, слід розуміти, що варіанти винаходу не обмежуються конкретними деталями, наведеними в цих прикладах, оскільки можливі інші варіанти, очевидні з огляду на наведений опис середньому фахівцеві у цій галузі.

#### Приклади

Якщо не зазначено інакше, вихідні реагенти, як правило, є реагентами, що виробляються такими виробниками, як Aldrich Chemicals Co. (Мілвокі, Вісконсін), Lancaster Synthesis, Inc. (Віндхем, NH), Acros Organics (Феарлон, Нью-Джерсі), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Корнвал, Англія), Tyger Scientific (Прінстон, Нью-Джерсі) і AstraZeneca Pharmaceuticals (Лондон, Англія) або одержували, з використанням способів, відомих середньому фахівцеві цієї галузі з легко доступних матеріалів.

#### Загальні Експериментальні Процедури

Спектр ЯМР записували на Varian Unity™ 400 або 500 (який виробляється Varian Inc., Пало Альто, Каліфорнія) при кімнатній температурі при 400 і, відповідно, 500 МГц  $^1\text{H}$ . Хімічні зсуви виражені у частинках на мільйон ( $\delta$ ) по відношенню до залишкового розчинника як внутрішній показник. Форми піків позначені наступним чином: с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв., квартет; м, мультиплет; ш с, широкий синглет; д ш с, дуже широкий синглет; ш м, широкий мультиплет; 2с, два синглети. У деяких випадках наведені лише показові піки  $^1\text{H}$  ЯМР.

Мас-спектр реєстрували за допомогою аналізу прямого потоку з використанням режимів сканування з позитивною і від'ємною хімічною іонізацією атмосферного тиску (APCI). Для проведення експериментів використовували мас-спектрометр Waters APCI/MS моделі ZMD, оснащений системою переробки рідини Gilson 215.

Аналіз мас-спектрометрії також проводили з використанням методики градієнту RP-BEPX для хроматографічного розділення. Визначення молекулярної маси записували за допомогою режимів сканування позитивною і негативною іонізацією електроспрею (ESI). Для проведення експериментів використовували мас-спектрометр Waters/Micromass ESI/MS моделі ZMD або LCZ, оснащений системою переробки рідини Gilson 215 і HP 1100 DAD.

У випадку описування хлор- або бром-вмісних іонів, спостерігали очікуване співвідношення інтенсивності (приблизно 3:1 для  $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -вмісних іонів і 1:1 для  $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ -вмісних іонів) і наведені лише дані для іону з нижчою масою. MS піки представлені для всіх прикладів.

Оптичні обертання визначалися на поляриметрі PerkinElmer™ 241 (який виробляється PerkinElmer Inc., Веллслі, Мінесота) з викорис-

танням лінії натрію D ( $\lambda=589\text{nm}$ ) при зазначеній температурі і записувалися як  $[\alpha]_D^{\text{тем}}$ , концентрації ( $\text{с=г/100мл}$ ) і розчиннику.

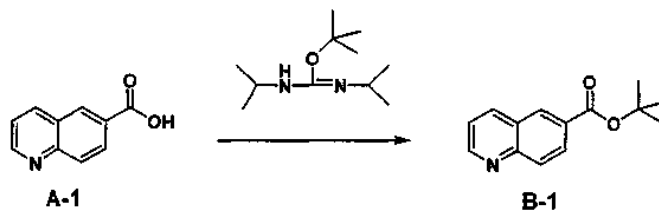
Колонкову хроматографію проводили на силікагелі Baker<sup>TM</sup> (40мкм, J.T. Baker, Філіпсбург, Нью-Джерсі) або Silica Gel 50 (EM Sciences<sup>TM</sup>, Гіббстаун, Нью-Джерсі) у скляній колонці або в колонках Biotage<sup>TM</sup> (ISC, Inc., Шелтон, Конектікут) при низькому тиску азоту. Радіальну хроматографію проводили з використанням Chromatotron<sup>TM</sup> (Harrison Research).

В наступному описі використовували деякі стандартні аббревіатури й акроніми, що включа-

ють: г (година(и)), PyBop (гексафторфосфат бром-тріспіролідинофосфонію), Boc (трет-бутоксикарбоніл), DMSO (диметилсульфоксид), EtOAc (етилацетат), HOBT (1-гідроксибензотриазол), EDC (1-етил-3-(диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид), LАН (алюмогідрид літію), періодинан Десса-Мартіну (1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он), DIBAL (гідрид діізобутиلالюмінію) і ТГФ (тетрагідрофуран).

Одержання основних проміжних сполук

Одержання проміжного трет-бутилового естеру хінолін-6-карбонової кислоти



До розчину 2-трет-бутил-1,3-діізопропіл-іозосечовини, одержаного згідно з способом, описаним у [Mathias, L.J., Synthesis, 1979, 561], (115г, 575мМ, 5екв.) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200мл) при  $0^\circ\text{C}$ , додавали однією частиною A-1 (19,9г, 115мМ, 1екв.). Баню з льодом видаляли і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом ночі (16г). Суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і утворений осад видаляли фільтруванням. Фільтрат промивали за допомогою 10% водної лимонної кислоти і водного

$\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи B-1 у вигляді масла. Масло очищали фільтруванням крізь шар силікагелю, елюючи за допомогою 20% етилацетату в гексанах.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta=8,94$  (дд,  $J=4,1, 1,7\text{Гц}$ , 1H), 8,60 (д,  $J=1,7\text{Гц}$ , 1H), 8,50 (д,  $J=8,3\text{Гц}$ , 8,71 (д,  $J=1,7\text{Гц}$ , 1H), 8,25 (дд,  $J=9,1, 2,1\text{Гц}$ , 1H), 8,06 (д,  $J=9,1\text{Гц}$ , 1H), 7,61 (дд,  $J=4,1, 8,3\text{Гц}$ , 1H), 1,64 (с, 9H). МС 231 ( $m+1$ ).

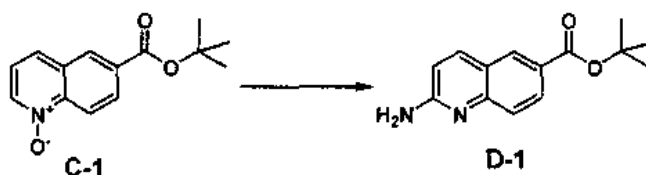
Одержання проміжного трет-бутилового естеру 1-оксихінолін-6-карбонової кислоти



До розчину трет-бутилового естеру хінолін-6-карбонової кислоти (B-1, 22,0г, 95,65мМ, 1екв.) і комплексу сечовина- $\text{H}_2\text{O}_2$  (18,0г, 191,3мМ, 2екв.) у ТГФ при  $0^\circ\text{C}$  додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (27,1мл, 191,3мМ, 2екв.) краплями більш ніж 20 хвилин. Суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Реакцію зупиняли за допомогою 1М тіосульфату натрію (100мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. До одержаної суміші додавали розчин 0,5N  $\text{HCl}$  (200мл) і суміш екстрагували 3 рази за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  фракції промивали за допомогою водного бікарбонату і води, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували,

одержуючи твердий матеріал. Тверду речовину суспендували в 90мл розчину EtOAc/гексани і перемішували протягом 15 хвилин. Продукт C-1 збирали фільтруванням і матковий розчин концентрували. Цю процедуру повторювали двічі з матковим розчином, зменшуючи об'єм розчину кожного разу в 0,5. Загальний вихід 23,61г. Продукт використовували без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=8,79$  (д,  $J=9,1\text{Гц}$ ), 8,65 (м, 2H), 8,27 (дд,  $J=9,1, 2,1\text{Гц}$ , 1H), 7,89 (д,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 7,41 (дд,  $J=8,3, 5,8\text{Гц}$ ), 1,62 (с, 9H).

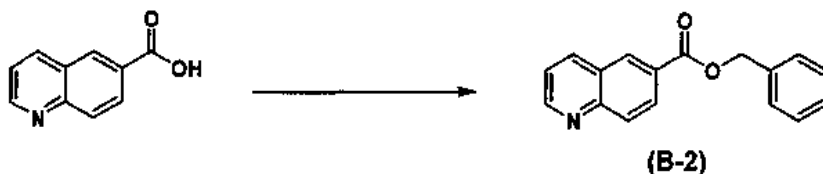
Одержання проміжного трет-бутилового естеру 2-амінохінолін-6-карбонової кислоти



До розчину трет-бутилового естеру 1-оксихінолін-6-карбонової кислоти (С-1, 12,3г, 50мМ, 1екв.) у хлороформі (120мл) додавали п-толуолсульфонілхлорид (12,4г, 65мМ, 1,3екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім охолоджували до 0°C. До одержаної суміші додавали однією частиною водний 10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (120мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин і потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували 3,5г. Суміш наливали в розділювальну воронку і шари відділяли. Водну фракцію двічі екстрагували за допомогою хлороформу. Об'єднані фракції хлороформу промивали за до-

помогою води, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували, одержуючи твердий матеріал. Тверду речовину суспендували в етилацетаті (40мл) і продукт збирали фільтруванням, одержуючи 8,5г сполуки D-1. Матковий розчин концентрували наполовину і збирали додатковий вихід продукту 2,25г. Загальний вихід 10,75г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =8,30 (д, 1,67Гц, 1H), 8,19 (дд, J=8,7, 1,67Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,7Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,7Гц, 1H), 1,62 (с, 9H). МС 245 (M+1).

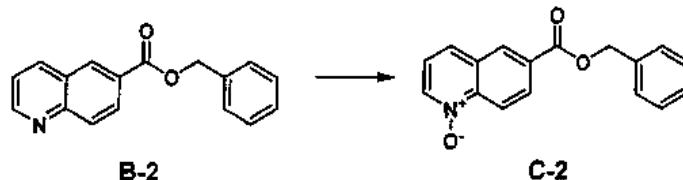
Одержання проміжного бензилового естеру хінолін-6-карбонової кислоти



До розчину хінолін-6-карбонової кислоти (2,0г, 11,6ммоль) у EtOAc (30мл) додавали карбонілдіімідазол (2,15г, 13,3ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом проміжку часу 2 години, під час якого всі тверді речовини розчинялися. До одержаної суміші додавали бензиловий спирт (1,4мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш потім послідовно екстрагували за допомогою водного 1N HCl (25мл), водного  $\text{NaHCO}_3$  і насиче-

ного водного розчину хлориду натрію. За допомогою випаровування розчину одержували тверду речовину, яку розтирали з холодною сумішшю 1:1 EtOAc/гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (1,9г, 62%).  $^1\text{H}$  ЯМР (вибрані сигнали,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ =9,00 (дд, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,29 (дд, 1H), 8,25 (д, 1H), 5,43 (с, 2H).

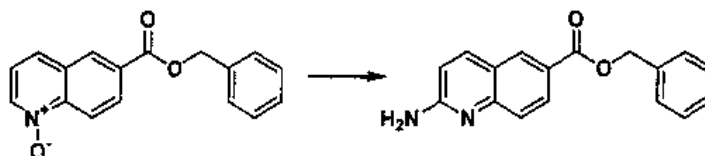
Одержання проміжного бензилового естеру 1-оксихінолін-6-карбонової кислоти



До розчину бензилового естеру хінолін-6-карбонової кислоти (5г, 18,9ммоль) і комплексу сечовина- $\text{H}_2\text{O}_2$  (3,0г, 32ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75мл) додавали фталевий ангідрид (4г, 26,7ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію зупиняли за допомогою 1M тіосульфату натрію (25мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. До одержаної суміші додавали розчин 0,5N HCl (50мл). Органічний шар відділяли і промивали за допомогою водного  $\text{NaHCO}_3$  і насиченого

водного розчину хлориду натрію. Об'єднані водні шари екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари концентрували, одержуючи тверду речовину, яку розтирали з охолодженою сумішшю 1:1 EtOAc/гексан, з одержанням вказаної в заголовку (4,8г, 91%).  $^1\text{H}$  ЯМР (вибрані сигнали,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =8,79 (д, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 7,82 (д, 1H), 5,43 (с, 2H).

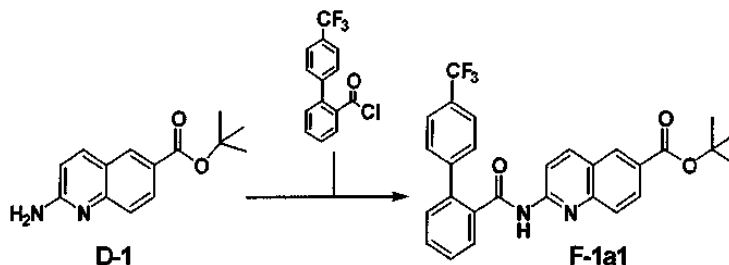
Одержання проміжного бензилового естеру 2-амінохінолін-6-карбонової кислоти



До розчину бензилового естеру 1-оксихінолін-6-карбонової кислоти (10г, 35,8ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4мл) додавали п-толуолсульфонілхлорид (10г, 53,6ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. В окремій другій

колбі, до суспензії  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (9,7г, 178ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали триетиламін (25мл, 178ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім повільно додавали до першої реакційної суміші. Одержану суміш продовжували пере-

мішувати при кімнатній температурі протягом 1 години і потім реакційну суміш охолоджували до 5°C. Тверду речовину збирали фільтруванням. Одержаний продукт суспендували з водою (100мл) при кімнатній температурі. Вказану в заголовку сполуку (4,8г, 48%) збирали фільтруванням, з промиванням за допомогою охолодженого



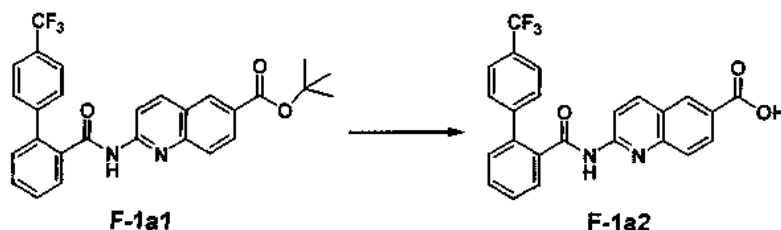
До розчину трет-бутилового естеру 2-амінохінолін-6-карбонової кислоти (D-1, 4,68г, 19,15мМ, 1,02екв.) і піридину (4,65мл, 57,45мМ, 3екв.) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150мл) краплями додавали розчин хлорангідриду (5,0г, 18,78мМ, 1,0екв.) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, поміщали до розділювальної воронки і промивали за допомогою 1N HCl і води. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> фракцію сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочи-

метанолу. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ=8,32 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,96 (дд, 1H), 7,47-7,32 (ряд м, 6H), 6,86 (с, 2H), 6,78 (д, 1H), 5,34 (с, 2H).

Одержання проміжного трет-бутилового естеру 2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти

щений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії, з використанням суміші 4:1 гексани/етилацетат. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=8,51 (д, J=1,7Гц, 1H), 8,46 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,24 (д, J=9Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,66 - 7,40 (м, 8H), 1,61 (с, 9H). МС 493 (M+1).

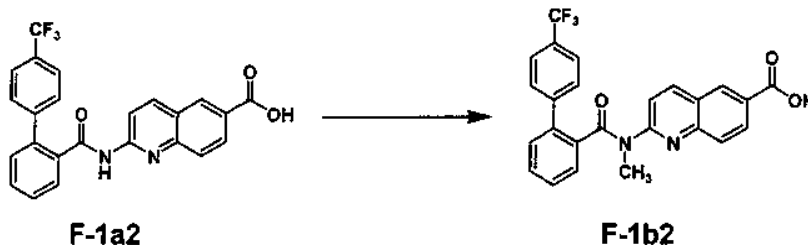
Одержання проміжної сполуки 2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти



Проміжний трет-бутиловий естер 2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (F-1a1, 9,0г) розчиняли в 50мл 4N HCl в діоксані і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержаний розчин концентрували, одержуючи сполуку F-1a2. Сполуку використовували без подальшого очи-

щення. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=11,49 (с, 1H), 8,56 (д, J=2,1Гц, 1H), 8,52 (д, J=9,1Гц, 1H), 8,14 (дд, 1H, J=9,1, 1,9Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,74-7,48 (м, 9H). МС 493 (M+1).

Одержання проміжної сполуки 2-[Метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти

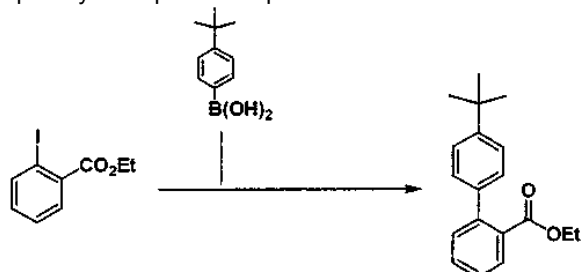


До розчину 2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (F-1a2, 200мг, 0,46мМ) у толуолі (3,0мл) додавали Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (15,6мг, 0,046мМ) і свіжо приготований порошкоподібний K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (127мг, 0,92мМ) і KOH (128мг, 2,28мМ). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш нагрівали до 70°C і краплями додавали (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (95мкл, 1,01мМ). Суміш перемішували

при 70°C протягом 2 годин. РХ/МС аналіз показав залишок, що представляв собою суміш кислоти F-1b2 і відповідного метилового естеру. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували і залишок поміщали у 5мл суміші ТГФ/метанол/H<sub>2</sub>O (3:1:1) і одержану суміш перемішували, поки метиловий естер не був повністю використаний (2 години). Суміш розводили за допомогою H<sub>2</sub>O (5мл) і за допомогою 1N HCl до-

водили значення показника pH до 2,0. Суміш екстрагували 3 рази за допомогою EtOAc. Об'єднані EtOAc фракції сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували, одержуючи F-1b2 (180мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

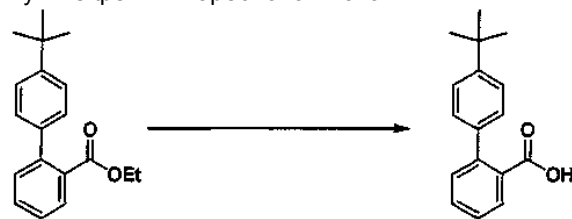
Одержання проміжного етилового естеру 4'-трет-Бутилбіфеніл-2-карбонової кислоти



До суміші етил 2-йодбензоату (32,3г, 117ммоль), 4-трет-бутилборної кислоти (25г, 140,4ммоль), карбонату цезію (91,22г, 280ммоль) у диметоксигетані (300мл) додавали тетракарбіфенілфосфін паладію (0) (1,0г). Реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом ~90 годин, потім охолоджували і переносили у воду. Суміш екстрагували три рази за допомогою діетилового етеру. Об'єднані органічні шари промивали за допомогою насиченого водного розчину хлориду натрію, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували, одержуючи вказану в заголовку неочищену сполуку у вигляді коричневого масла (33г). Одержану сполуку використовували безпосередньо в наступній стадії без очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (вибрані сигнали,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,18 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H),

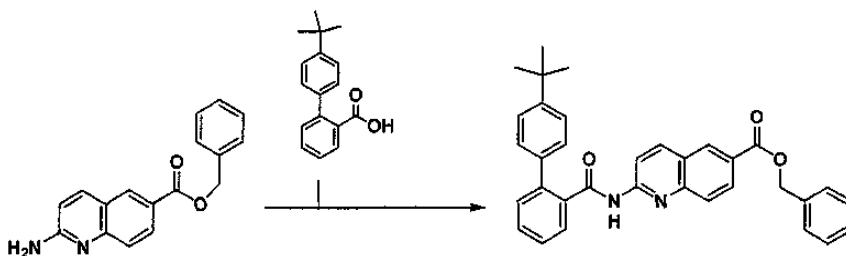
7,50 (д, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 4,08 (кв, 2H), 1,36 (с, 9H), 0,94 (т, 3H).

Одержання проміжної сполуки 4'-трет-Бутилбіфеніл-2-карбонової кислоти



Неочищений етиловий естер 4'-трет-бутилбіфеніл-2-карбонової кислоти (33г, ~117ммоль) переносили до суміші ТГФ (100мл), метанолу (50мл) і води (40мл). До суміші додавали моногідрат гідроксиду літію (7,36г, 176ммоль) і реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 3 днів. Суміш екстрагували три рази за допомогою діетилового етеру. Водну фазу потім підкислювали, використовуючи водний 6N HCl і екстрагували три рази за допомогою EtOAc. Об'єднані EtOAc шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували. Твердий залишок розтирали з гексаном, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (18,7г, 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (вибрані сигнали,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 7,66 (дд, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,25 (д, 2H), 1,29 (с, 9H).

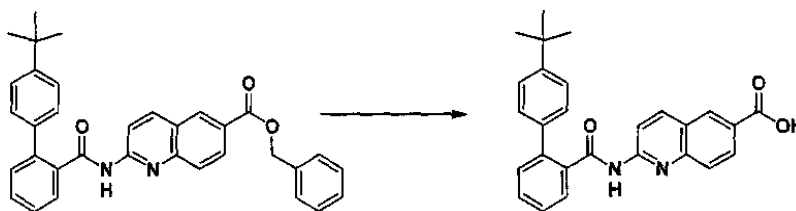
Одержання проміжного бензильового естеру 2-[(4'-трет-Бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти



До розчину бензильового естеру 2-амінохінолін-6-карбонової кислоти (25г, 100ммоль) і 4'-трет-бутилбіфеніл-2-карбонової кислоти (19,5г, 70ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500мл) додавали 4-диметиламінопіридин (9,77г, 80ммоль) і гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (19,2г, 100ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім розводили за допомогою насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$ . Водну фазу відділяли і екстрагували за допомогою

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані органічні шари промивали за допомогою насиченого водного розчину хлориду натрію, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Вказану в заголовку сполуку (28,6г, 79%) відокремлювали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи із градієнтом від 5% до 30% EtOAc у гексані.

Одержання проміжної сполуки 2-[(4'-трет-Бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти



Моногідрат гідроксиду літію (3,5г, 83,4ммоль) додавали до розчину бензилового естеру 2-[(4'-трет-бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (28,6г, 55,6ммоль) розчиненого у метанолі (220мл), ТГФ (110мл) і воді (83мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрували під вакуумом. Залишок переносили у воду і підкислювали, використовуючи водний 6М НСІ. Вказану в заголовку сполуку (20,0г, 85%) збирали фільтруванням, з промиванням за допомогою Et<sub>2</sub>O і висушували.

Наступні проміжні сполуки одержували з бензилового естеру 2-амінохінолін-6-карбонової кислоти способом подібним до одержання проміжного бензилового естеру 2-[(4'-трет-бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти:

бензилового естеру 2-[(4'-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 4'-метилбіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(4'-етилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 4'-етилбіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(4'-пропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 4'-пропілбіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(4'-ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 4'-ізопропілбіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(4'-метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 4'-метоксибіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(4'-етоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 4'-етоксибіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(4'-ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 4'-ізопропоксибіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(4'-трет-бутоксифеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 4'-трет-бутоксифеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(4'-метилтіобіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 4'-метилтіобіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(6,4'-диметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 6, 4'-диметилбіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(4'-ізопропіл-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 4'-ізопропіл-6-метилбіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(4'-трет-бутил-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-

карбонової кислоти (конденсуванням з 4'-трет-бутил-6-метилбіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(6-метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 6-метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(6,4'-диметоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 6,4'-диметоксибіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(6-метокси-4'-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 6-метокси-4'-метилбіфеніл-2-карбоною кислотою)

бензилового естеру 2-[(4'-трет-бутил-6-метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (конденсуванням з 4'-трет-бутил-6-метоксибіфеніл-2-карбоною кислотою)

Наступні проміжні сполуки одержували з відповідних бензилових естерів способом подібним одержанню проміжної сполуки 2-[(4'-трет-бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти:

2-[(4'-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(4'-етилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(4'-пропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(4'-ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(4'-метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(4'-етоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(4'-ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(4'-трет-бутоксифеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(4'-метилтіобіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(6,4'-диметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(4'-ізопропіл-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(4'-трет-бутил-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(6-метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(6,4'-диметоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

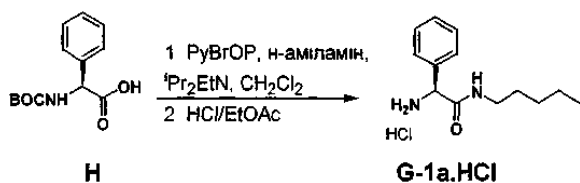
2-[(6-метокси-4'-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

2-[(4'-трет-бутил-6-метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту

Приклад 1

(S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)амід.

(а) Одержання проміжного гідрохлориду (S)-2-аміно-N-пентил-2-фенілацетаміду



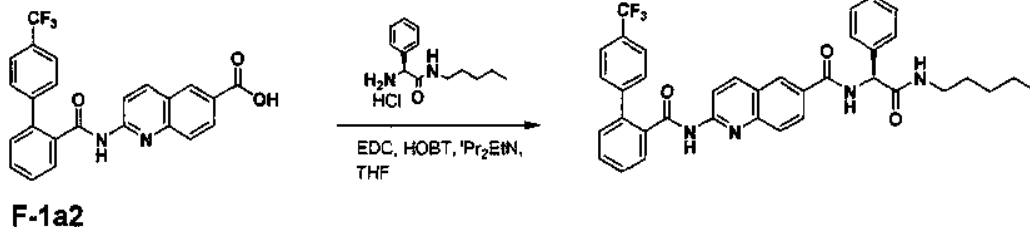
PyBrOP (2,2г, 4,78мМ) і N-Вос-фенілгліцин (H, 1,2г, 4,78мМ) поміщали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25мл) і охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . До одержаної суміші додавали N-Аміламін і одержану суміш обробляли за допомогою діізопропілетиламіну (2,5мл, 14,3мМ). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом 2 годин. Суміш розводили за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 1N HCl, води і насиченого водного розчину хлориду натрію Органічну фракцію сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Продукт очищували за допомо-

гою колонкової хроматографії, елюючи за допомогою 1:1 EtOAc/гексани, одержуючи 1,19г гідрохлориду (S)-2-аміно-N-пентил-2-фенілацетаміду.

Наведений вище продукт поміщали в 5 об'ємів 4N HCl в діоксані і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчин концентрували одержуючи піну і сушили при високому вакуумі протягом ночі.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta=7,48$  (м, 5H), 4,88 (с, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 1,45 (м, 2H), 1,24 (м, 2H), 1,17 (м, 2H), 0,38 (т,  $J=7,1$ Гц, 3H).

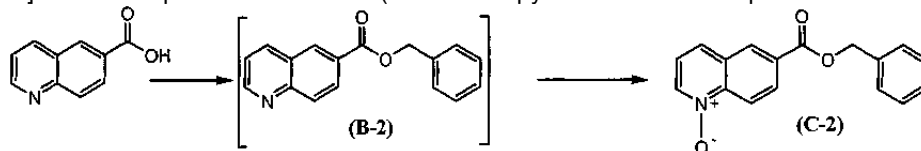
(b) Одержання (S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)аміду



2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту (F-1a2, 1,2г, 2,53мМ), EDC (0,79г, 6,34мМ), HOBT (0,86г, 6,34мМ) і гідрохлорид (S)-2-аміно-N-пентил-2-фенілацетаміду (0,78г, 3,05мМ) об'єднували і розчиняли в ТГФ (12,5мл). Суміш обробляли за допомогою діізопропілетиламіну (2,20мл, 13мМ) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш розводили за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивали водою.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  фракцію сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії, елюючи за допомогою 30% ацетону у гексанах, одержуючи 1,36г (S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)аміду у вигляді аморфної твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=8,24$  (д,  $J=1,4$ Гц, 1H), 8,21 (д,  $J=9,1$ Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=8,7$ , 1,7Гц, 1H), 7,87 (д,  $J=6,4$ Гц, 1H), 7,80 (д,  $J=7,2$ Гц, 1H), 7,71 (д,  $J=8,9$ Гц, 1H), 7,65-7,33 (м, що перекриваються, 12H), 5,77 (т,  $J=5,7$ Гц, 1H), 5,63 (д,  $J=6,5$ Гц, 1H), 3,25 (дт,  $J=7,1$ , 5,7Гц, 2H), 1,44 (м, 2H), 1,25 (м, 2H), 1,17 (м, 2H), 0,83 (т,  $J=7,2$ Гц, 3H), ECMC 639 (M+1).

(с) Одержання кристалічної Форми (S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)аміду

(S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)аміду



нтилкарбамоїлфенілметил)амід (100мг), одержаний як описано в Прикладі 1(b), розчиняли при нагріванні в суміші 7:1 етанол/вода (20мл). Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом 48 годин Тверду речовину збирали фільтруванням. Вихід 86мг.

Аналіз форми А за допомогою мікроскопії опалвлення виявив початок плавлення при температурі  $179^\circ\text{C}$ .

(d) Одержання кристалічної Форми В (S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)аміду

(S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)амід (100мг), одержаний як описано в Прикладі 1(b), розчиняли при нагріванні у суміші 1:1 етилацетату і гексанів (10мл). Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом 48 годин. Тверду речовину збирали фільтруванням. Вихід 78мг. Аналіз форми В мікроскопією опалвлення виявили, що плавлення починалося при температурі  $187^\circ\text{C}$ .

Альтернативне одержання (S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)аміду

(а) Одержання проміжного бензилового естеру 1-оксихінолін-6-карбонової кислоти

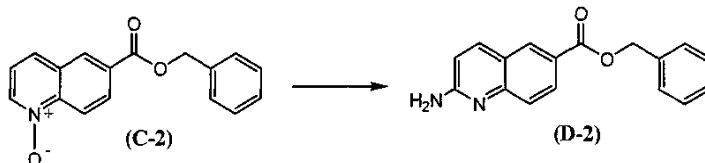
1,1'-Карбонілдіімідазол (51,56г, 0,318моль) додавали до суспензії 6-хінолінкарбонової кислоти (50г, 0,289моль) в 2-метилтетрагідрофурані (500мл). Реакційну суміш потім нагрівали до 40°C до 45°C і підтримували при тій температурі протягом від двох до шести годин. Реакційну суміш потім охолоджували до 20°C до 25°C і додавали бензиловий спирт (34,39г, 0,318моль). Реакційну суміш потім перемішували протягом від 10 до 18 годин при температурі від 20°C до 25°C, потім послідовно промивали за допомогою 2N HCl (300мл), водного розчину NaHCO<sub>3</sub> (300мл) і водного розчину NaCl (350мл). Одержаний продукт бензинового естеру (В-2), з вихідом 95% (72,23г, 0,274моль), використовували для реакційного розчину. 2-метилтетрагідрофуран потім відгоняли у вакуумі з додаванням 1,2-дихлоретану, з одержанням кінцевого об'єму реакційного розчину 725мл. До реакційної суміші потім додавали 2-метилтетрагідрофуран (1,100мл), ангідрид фталевої кислоти (105,76г, 0,714моль) і комплекс сечовина-пероксид водню (44,16г, 0,469моль). Одержану суспензію потім перемішували протягом від 24 до 36 годин при температурі від 20°C до 25°C. До реакційної суміші потім додавали

водний тіосульфат натрію (900мл) і 2-метилтетрагідрофуран (360мл) і одержану суміш потім перемішували протягом 1 години при температурі від 20°C до 25°C. До реакційної суміші додавали водний розчин 2N HCl, перемішували і органічні і водні шари відділяли. Органічний шар потім промивали два рази за допомогою водного розчину NaHCO<sub>3</sub> (1,825мл, 725мл) і один раз водним розчином NaCl (365мл). Органічний шар продукту потім концентрували вакуумі і реакційні розчинники замінювали на етилацетат, одержуючи кінцевий об'єм 260мл. До одержаної реакційної суспензії додавали гексани (450мл) і реакційну суміш охолоджували від 0°C до 5°C і перемішували протягом від 3 до 8 годин. Продукт (С-2) збирали фільтруванням (73,15г, 95% вихід).

Проміжна сполука (В-2): <sup>1</sup>H ЯМР (вибрані сигнали, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9,00 (дд, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,23 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 5,41 (с, 2H).

Продукт: (С-2) <sup>1</sup>H ЯМР (вибрані сигнали, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8,79 (с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 5,42 (с, 2H).

(b) Одержання проміжного бензинового естеру 2-амінохінолін-6-карбонової кислоти



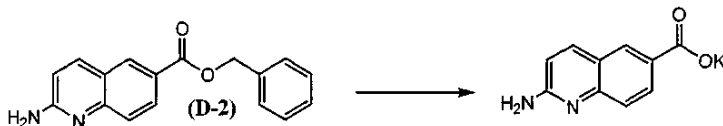
До розчину бензинового естеру 1-оксихінолін-6-карбонової кислоти (114,29г, 0,409моль) в 1,2-дихлоретані (1,368мл) додавали п-толуолсульфонілхлорид (109,24г, 0,573моль). Реакційну суміш перемішували протягом від однієї до чотирьох годин при температурі від 20°C до 25°C. В окремому реакторі, до суспензії хлориду амонію (65,63г, 1,227моль) у 1,2-дихлоретані (342мл) додавали триетиламін (135,04г, 1,334моль). Суспензію хлориду амонію потім охолоджували до -5°C до -10°C. До суспензії хлориду амонію, що підтримували при температурі від -10°C до -5°C, потім додавали розчин п-толуолсульфонілхлориду протягом більш ніж

від трьох до чотирьох годин. Реакційну суміш перемішували протягом від 8 до 16 годин при температурі від -10°C до -5°C і фільтруванням одержували продукт.

Продукт потім суспендували у воді (1,150мл) протягом від 8 до 16 годин при температурі від 20°C до 25°C і відокремлювали фільтруванням (62,33г, 55% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8,32 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,97 (дд, 1H), 7,48-7,32 (ряд м, 6 H), 6,87 (с, 2H), 6,78 (д, 1H), 5,34 (с, 2H).

(с) Одержання проміжної солі калію 2-амінохінолін-6-карбонової кислоти



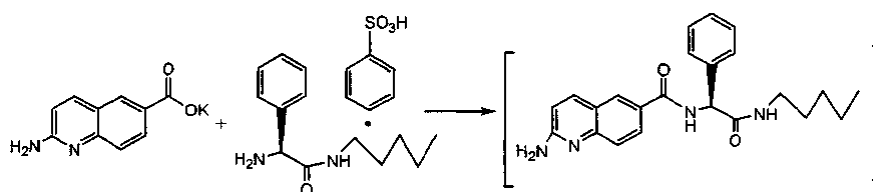
Суміш бензинового естеру 2-амінохінолін-6-карбонової кислоти (15,63г, 0,0562моль), 2-пропанолу (235мл), води (15,6мл) і гідроксиду калію (6,3г, 0,112моль) нагрівали до кипіння, від 80°C до 85°C протягом від 2 до 4 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до 20°C до 25°C концентрували у вакуумі (об'єм 160мл) і гранулювали при температурі від 20°C до 25°C протягом

від 8 до 16 годин. Продукт відокремлювали фільтруванням (12,08г, 0,0534моль, 95% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (вибрані сигнали, D<sub>2</sub>O) δ=7,86 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,50 (д, 1H).

(d) Одержання проміжного 2-амінохінолін-6-карбонової кислоти пентилкарбамоїлфенілметил)аміду



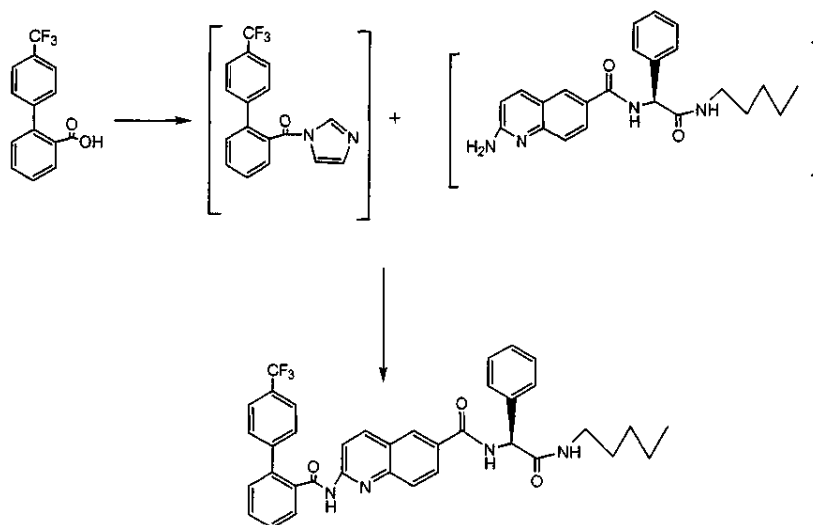


Залишок води в солі калію 2-амінохінолін-6-карбонової кислоти (5,0г, 0,0221моль) заміняли тетрагідрофураном (4×100мл) шляхом концентрування у вакуумі (кінцевий об'єм реакційної суміші 105мл). До розчину тетрагідрофрану додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (5,33г, 0,0195моль) і реакційну суспензію перемішували протягом від 15 до 60 хвилин при температурі від 20°C до 25°C. До одержаної суміші додавали (S)-2-аміно-N-пентил-2-фенілацетамідбензолсульфонову кислоту (7,39г, 0,0195моль) і (S)-2-аміно-N-пентил-2-фентацетамід (0,97г, 0,0044моль) і реакційну суміш перемішували протягом від 12 до 24 годин при температурі від 20°C до 25°C. Тетрагідрофран заміняли етилацетатом (3×100мл) шляхом концентрування у вакуумі. Після кінцевого концентрування, з одержанням масла, додавали достатньо етилацетату для одержання розчину (кі-

нцевий об'єм реакційної суміші 260мл). До розчину етилацетату додавали водний бікарбонат натрію (250мл) і активоване вугілля (5,0г, Дарко G-60) і суміш перемішували протягом від 2 до 3 годин при температурі від 20°C до 25°C. Суміш фільтрували, для видалення активованого вугілля і відділяли водні і органічні відфільтровані шари. Органічний шар двічі промивали водою (2×100мл). Залишкову воду в розчині продукту заміняли при атмосферному тиску етилацетату і продукт відокремлювали у вигляді розчину етилацетату з виходом 90% (6,86г, 0,0176моль).

<sup>1</sup>H ЯМР (вибрані сигнали, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=8,65 (д, 1H), 8,24 (дд, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,34-7,23 (ряд м, 5H).

(e) Одержання (S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)аміду



Суміш 4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти (7,03г, 0,0264моль), етилацетату (70мл) і 1,1'-карбонілдіімідазолу (4,28г, 0,0264моль) нагрівали до 75°C до 80°C протягом від 3 до 6 годин, потім охолоджували до 20°C до 25°C і додавали до етилацетатного розчину похідного 2-амінохіноліну, отриманого в Стадії (d) наведеної вище. Реакційну суміш нагрівали до 75°C до 80°C протягом від 115 до 135 годин. Додавали етилацетат (70мл) і суміш промивали три рази водою (3×210мл). Залишкову воду в реакційної суміші заміняли при атмосферному етилацетатом, потім етилацетат заміняли 2В етанолом (кінцевий об'єм реакційної суміші 100мл). До реакційної суспензії додавали воду (10,5мл) і суміш перемішували при температурі від 20°C до 25°C протягом

від 4 до 16 годин. Продукт відокремлювали фільтруванням (6,18г, 55% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (вибрані сигнали, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=11,32 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,28 (т, 1H), 8,18-8,11 (ряд м, 2H), 7,77-7,25 (ряд м, 13H). Дифракція рентгенівських променів на порошок і диференціальна скануюча калориметрія показали продукт, що був кристалічною формою А.

Сполуки, наведені в Таблиці 1(a), одержували, використовуючи методики, аналогічні, вище наведеним для синтезу сполуки Прикладу 1, використовуючи відповідно заміщені вихідні матеріали/проміжні сполуки, що є комерційно доступними, одержані способами аналогічними, описаним вище для інших проміжних сполук або

одержані з використанням методик, відомих се-

редньому фахівцю цієї галузі.

Таблиця 1 (а)

Пр. №	Назва сполуки	ВЕРХ Час утримання (або вибрані ЯМР сигнали)	ESMC (m+1)	Розр. ММ
2	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (карбамоїлфенілметил)амід	2,70	569	568
3	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (метилкарбамоїлфенілметил)амід	2,77	583	582
4	2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [феніл(2,2,2-трифторетилкарбамоїл)метил]амід	2,85	651	650
5	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(етилметилкарбамоїл)фенілметил]амід	2,52	611	610
6	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (діетилкарбамоїлфенілметил)амід	2,52	625	624
7	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпропілкарбамоїлметил)амід	2,48	611	610
8	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (дипропілкарбамоїлфенілметил)амід	3,00	653	652
9	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (ізопропілкарбамоїлфенілметил)амід	2,58	611	610
10	S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(етилізопропілкарбамоїл)фенілметил]амід			638
11	2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (бутилкарбамоїлфенілметил)амід			624
16	2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)амід	2,85	639	638
17	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (пентилкарбамоїлфенілметил)амід			652
18	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпентилкарбамоїл)фенілметил]амід			666
19	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпентилкарбамоїл)фенілметил]амід	3,0	653	652

20	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(5-гідроксипентилкарбамоїл)фенілметил]амід	2,60	655	654
21	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (гексилкарбамоїлфенілметил)амід			653
22	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(циклогексилметилкарбамоїл)фенілметил]амід	3,3	666	665
23	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(циклогексилетилкарбамоїл)фенілметил]амід	3,43	680	679
24	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(циклогексилметилкарбамоїл)фенілметил]амід	3,23	665	664
25	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (бензилкарбамоїлфенілметил)амід	2,78	659	658
26	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(бензилметилкарбамоїл)фенілметил]амід	3,22	673	672
27	2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропілкарбамоїл]фенілметил}амід	2,97	693	692
28	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [феніл(піридин-4-ілкарбамоїл)метил]амід	2,68	646	645
29	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [феніл(піридин-3-ілкарбамоїл)метил]амід	2,86	646	645
30	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [феніл(2-піридин-2-yl-етилкарбамоїл)метил]амід	2,97	673	674
31	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [феніл(2-піридин-4-іл-етилкарбамоїл)метил]амід	3,05	673	674
32	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-оксо-1-феніл-2-піролідін-1-іл-етил)амід	2,86	624	625
33	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-оксо-1-феніл-2-піперидин-1-іл-етил)амід	3,17	638	637

34	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-оксо-1-феніл-2-піперидин-1-іл-етил)амід			650
35	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-морфолін-4-іл-2-оксо-1-фенілетил)амід	2,90	640	639
36	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [2-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-оксо-1-фенілетил]амід			679
37	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [2-оксо-1-феніл-2-(4-пропілпіперазин-1-іл)етил]амід			693
38	метиловий естер (S)-[2-Феніл-2-({2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл}аміно)ацетиламіно]оцтової кислоти	5,72 (д, 1 H); 4,04 (м, 2 H); 3,72 (с, 3 H)	641	640,6
39	метиловий естер (S)-{метил-[феніл({2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл}аміно)ацетил]аміно}оцтової кислоти	6,12 (д, 0,8 H); 5,86 (д, 0,2 H); 3,72 (с, 2,4 H); 3,54 (с, 0,6 H); 3,03 (с, 0,6 H); 2,96 (2,4 H)	655	654,6
40	метиловий естер (S)-3-[2-феніл-2-({2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл}аміно)ацетиламіно]пропіонової кислоти	5,57 (д, 1 H); 3,60 (с, 3 H)	655	654,6
41	метиловий естер (S)-4-[[2-феніл-2-({2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл}аміно)ацетиламіно]метил]бензойної кислоти	5,69 (д, 1 H); 4,53 (т, 2 H); 3,89 (с, 3 H)	717	716,7
42	бензиловий естер (S)-4-({метил-[феніл({2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл}аміно)ацетил]аміно}метил)бензойної кислоти	6,07 (д, 1 H); 5,32 (с, 2 H); 2,90 (с, 0,9 H); 2,85 (2,1 H)	807	806,8
43	метиловий естер (S)-4-({метил-[феніл({2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл}аміно)ацетил]аміно}метил)бензойної кислоти	6,08 (м, 1 H); 3,90 (с, 3 H); 2,94 (с, 0,9 H); 2,89 (2,1 H)	731	730,7

44	бензиловий естер (S)-4-[2-Феніл-2-((2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл)аміно)ацетиламіно]масляної кислоти	5,54 (д, 1 H); 5,06 (с, 2 H)	745	744,8
45	метиловий естер (S)-4-[2-Феніл-2-((2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл)аміно)ацетиламіно]масляної кислоти		669	668,7
46	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[(4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}амід	ЯМР: 6,13 (д, 0,3 H); 6,07 (д, 0,7 H); 2,90 (с, 0,9 H); 2,85 (с, 2,1 H);	691	690,7

Сполуки, наведені в Таблиці (1b) одержували, використовуючи процедури, аналогічні описаним вище для синтезу сполуки Прикладу 1, за

винятком того, що як вихідний матеріал замість сполуки (F-1a2) використовували сполуку (F-1b2).

Таблиця 1 (b)

Пр. №	Назва сполуки	ЕСМС (M+1)	Розр. ММ	<sup>1</sup> H ЯМР
47	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(бутилметилкарбамоїл)фенілметил]амід	654	653	(500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8,18 (с, 1H), 8,05 (т, J = 6,7 Гц, 1H), 7,995 (дд, J = 8,8, 1,8 Гц, 1H), 7,76 - 7,72 (м, 2H), 7,75 - 7,28 (м, 11 H), 7,1 (м, 1H), 6,95 (шс, 1H), 6,07 і 6,04 ротамери (1:1)[6,07 (д, J = 6,7 Гц), 6,04(д, J = 7,0 Гц), 1H], 3,40 (с, 3H), 3,3 (м, 1H), 3,01 і 2,94 ротамери (2 с, 3H), 2,92 і 2,85 ротамери (2 с, 3H), 1,54 - 1,46 (м, 2H), 1,33 - 1,24 (м, 2H), 0,96 - 0,81 (м, 3H)
48	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (бензилкарбамоїлфенілметил)амід	674	673	(500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8,1 (с, 1H), 7,85 - 7,75 (м, 2H), 7,56 (м, 2H), 7,45 - 6,65 (м, 18 H), 5,835 і 5,570 ротамери (приблизно 4:1) [основний 5,835 (д, J = 6,7 Гц), неосновний 5,57 (д, J = 6,9 Гц), 4,36 (м, 2H), 3,31 (с, 3H)

49	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(етилпропілкарбамоїл)фенілметил]амід	653	652	(500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8,32 (с, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,60 - 7,25 (м, 11H), 7,10 (м, 1H), 6,9 (шс, 1H), 6,09 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,35 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 0,91 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,82 (т, J = 7,3 Гц, 3H)
50	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпропілкарбамоїл)фенілметил]амід	639	638	(500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8,09 (с, 1H), 7,98 - 7,89 (м, 2H), 7,70 - 7,60 (м, 2H), 7,5 - 7,0 (м, 13H), 6,00 і 5,95 ротамери (1:1,4) [неосновний 6,00 (д, J = 7,7 Гц), основний 5,95 (д, J = 7,0 Гц, 1H)], 3,43 (м, 1H) 3,33 (с, 3H), 3,25 (м, 1H), 2,93 і 2,84 ротамери (2 с, 3H), 1,5 (м, 2H), 0,8 (м, 3H)
51	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(етилметилкарбамоїл)фенілметил]амід	625	624	(500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8,08 (с, 1H), 7,96 - 7,90 (м, 2H), 7,76 - 7,66 (м, 2H), 7,48 - 7,20 (м, 11H), 7,05 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,89 (шс, 1H), 6,00 і 5,96 ротамери (приблизно 1:1,3) [неосновний 6,00 (д, J = 7,3 Гц), основний 5,96 (д, J = 7,0 Гц, 1H)], 3,42 і 3,21 ротамери (2 м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,93 і 2,83 ротамери (2 с, 3H), 1,18 і 0,87 ротамери [основний 1,18 9 т, J = 7,3 Гц), неосновний 0,87 (т, J = 6,0 Гц), 3H]
52	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (циклопропілкарбамоїлфенілметил)амід	624	623	(500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8,20 (с, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,75, 7,60 (м, 2H), 7,5 - 7,25 (м, 10H), 7,06 (м, 1H), 6,9 (шс, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,68 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,64 (м, 1H), 0,69 (м, 2H), 0,38 (м, 2H)

53	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (ізобутилкарбамоїлфенілметил)амід	639	638	(500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) ротамери (4:1) деякі сигнали подвоєні $\delta$ = 8,15 (с, 1H), 7,92 (дд, J = 7,0, 1,9 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,49 - 7,19 (м, 11H), 7,04 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 6,13 і 5,88 ротамери [основний 6,13 (м), 5,88 (м), 1H)], 5,69 і 5,45 ротамери [основний 5,69 (д, J = 6,5 Гц), неосновний 5,45 (д, J = 6,5 Гц), 1H], 3,32 (с, 3H), 3,07 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 0,74 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 0,715 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 0,66 (м, 1H)
54	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпропілкарбамоїлметил)амід	626	625	(500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ = 8,10 (с, 1H), 7,92 (дд, 8,8, 1,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,70 - 7,63 (м, 2H), 7,49 - 7,25 (м, 10H), 7,04 (м, 1H), 6,9 (м, 1H), 6,19 - 5,92 ротамери (5:1) [основний 6,19 (м), неосновний (5,92 (м), 1H], 5,68 - 5,44 ротамери [основний 5,65 (д, j = 6,5 Гц), неосновний (5,44 (д, J = 7,3 Гц), 1H], 3,32 (с, 3H), 3,15 (м, 2H), 1,37 (м, 2H), 0,74 (м, 3H)
55	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-морфолін-4-іл-2-оксо-1-фенілетил)амід	653	652	(500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ = 8,30 (с, 1H), 8,03 (д, j = 8,8 Гц, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,70 (д, j = 7,5 Гц, 1H), 7,54 - 7,37 (м, 11H), 7,20 (ш с, 1H), 7,05 (шс, 1H), 6,79 (ш с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,74 - 3,70 (м, 2H), 3,63 - 3,55 (м, 4H), 3,40 (с, 3H), 3,32 (м, 4H), 3,15 (м, 1H)



56	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-оксо-1-феніл-2-піролідин-1-іл-етил)амід	637	636	(500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ = 8,91 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 3H), 8,04 (дд, 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,54 - 7,36 (м, 12H), 7,20 (шс, 1H), 7,05 (шс, 1H), 5,93 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,20 (м, 1H), 2,05 - 1,80 (м, 4H)
57	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(циклогексилметилкарбамоїл)фенілметил]амід	680	679	(500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ = 8,10 (с, 1H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,825 (д, J = 5 Гц, 1H), 7,7 (шс, 1H), 7,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 - 7,24 (м, 11H), 7,05 (шс, 1H), 6,90 (шс, 1H), 6,02 (т, j = 6,0 Гц, 1H), 5,65 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,04 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,58 - 1,48 (м, 4H), 1,38 - 1,30 (м, 2H), 1,08 - 0,98 (м, 2H), 0,78 - 0,70 (м, 2H)
58	(S)-2-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(бензилметилкарбамоїл)фенілметил]амід	688	687	(500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) ротамери (2:1) деякі сигнали подвоєні $\delta$ = 8,09 (с, 1H), 7,93 (м, 2H), 7,69 (шс, 1H), 7,65 (д, J = д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,49 - 7,19 (м, 14H), 7,11 (м, 2H), 7,03 (шс, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,08 і 6,02 ротамери [неосновний 6,07(д, J = 7,6 Гц), основний 6,03 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,60 і 4,40 ротамери [основний 4,6(м), неосновний 4,40 (м), 2H], 3,32 (с, 3H), 2,88 і 2,80 ротамери [неосновний 2,88 (с), основний 2,80 (с), 3H]

Приклад 59  
Одержання (S)-4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти (6-[[діетилкарбамоїлфенілметил]аміно]метил]хінолін-2-іл)аміду

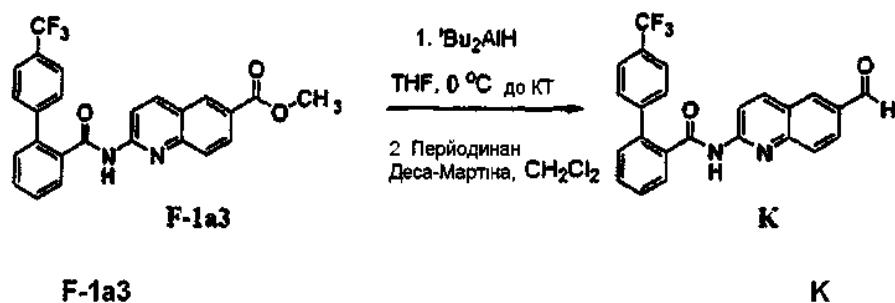
(а) Одержання проміжного 4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти (6-формілхінолін-2-іл)аміду



97

86051

98



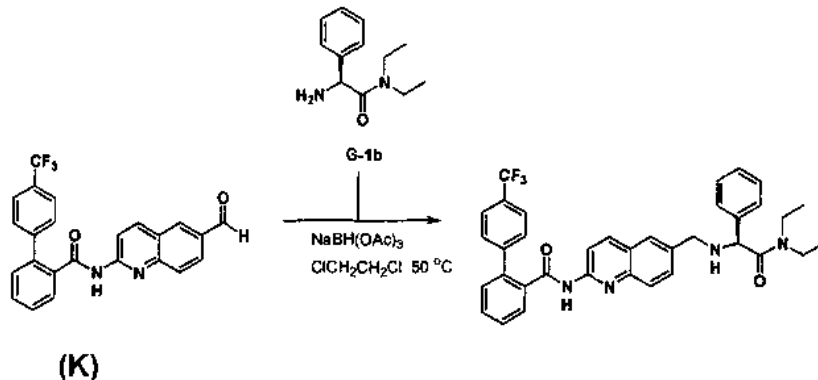
До розчину естеру (F-1a3, 1,04г, 2,74мМ) у ТГФ (10мл) при 0°С додавали краплями розчин DIBAL (1,0М у ТГФ, 8мл). Суміш залишали повільно нагріватися до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом 12 годин. Реакцію зупиняли за допомогою водного  $\text{NaHCO}_3$  і суміш екстрагували 3 рази за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані  $\text{EtOAc}$  фракції промивали за допомогою насиченого водного розчину хлориду натрію і сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) суміш фільтрували і концентрували, одержуючи відповідний спирт у вигляді твердої речовини білого кольору (0,93г). Спирт використовували без подальшого очищення.

Продукт спирту (0,772г, 1,83мМ), одержаний з вищезгаданої реакції розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і періодинані Десса-Мартіна (0,67г, 1,83мМ). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакцію зупиняли за допомогою

водного 1N  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10мл) і водного  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) і одержану гетерогенну суміш енергійно перемішували протягом 15 хвилин. Суміш наливали в розділювальну воронку і видаляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  фракцію. Водну фракцію екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  фракції сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували, одержуючи 0,6г відповідного альдегіду К. Продукт використовували в наступній стадії без подальшого очищення.

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =10,18 (с, 1H), 8,51 (д,  $J$ =8,8Гц, 1H), 8,32 (д,  $J$ =8,8Гц, 1H), 8,29 9д,  $J$ =2,1Гц, 1H), 8,13 (дд,  $J$ =8,8, 2,1Гц, 1H), 7,83 - 7,47 (м, що перекриваються, 9H).

(б) Одержання (S)-4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоної кислоти (6-((діетилкарбамоїл)фенілметил)аміно]метил}хінолін-2-іл)аміду



До розчину 4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоної кислоти (6-формілхінолін-2-іл)аміду (K, 118мг, 0,28мМ) у дихлоретані (2,5мл) додавали гідрохлоридну сіль аміну G-1b (0,42мМ, 1,5екв.) з наступним додаванням триетиламіну (58мкл, 0,42мМ). До суміші додавали триацетоксидоборгидрид натрію і суміш перемішували при 50°С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш застосовувалася

безпосередньо в маленькій силікагелевій колонці. Продукт елюювали за допомогою 75%  $\text{EtOAc}$  у гексанах. Час утримання ВЕРХ, 1,74 хвилини; ЕСМС ( $M+1$ ), 611; розр. Мм, 610.

Сполуки, наведені в Таблиці 2, одержували з відповідних вихідних матеріалів, з використанням методик аналогічних тим, що наведені для синтезу сполуки Прикладу 59.

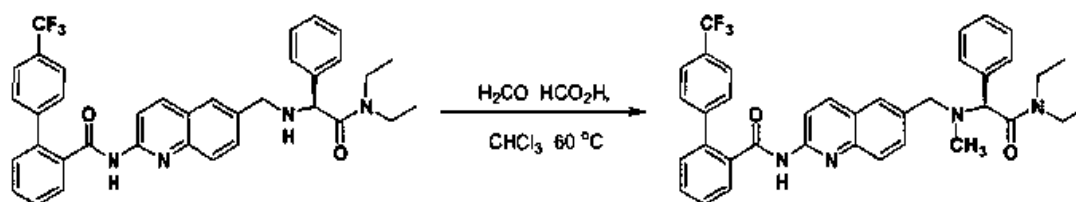
Таблиця 2

Пр. №	Назва сполуки	ВЕРХ Час утримання	ЕСМС (m+1)	Розр. Мол. Маса
60	(S)-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти [6-(((бензилметилкарбамоїл)фенілметил)аміно)метил]хінолін-2-іл]амід	2,60	659	658
61	(S)-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти [6-(((бутилметилкарбамоїл)фенілметил)аміно)метил]хінолін-2-іл]амід	2,62	625	624
62	(S)-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти [6-(((метилпентилкарбамоїл)фенілметил)аміно)метил]хінолін-2-іл]амід	2,73	640	639
63	(S)-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти (6-(((пентилкарбамоїл)фенілметил)аміно)метил]хінолін-2-іл]амід	2,73	626	625

Приклад 64  
Одержання  
карбонової

(S)-4'-Трифторметилбіфеніл-2-  
кислоти (6-

(((діетилкарбамоїл)фенілме-  
тил)метиламіно)метил]хінолін-2-іл]аміду



До розчину аміну (0,1мМ) у  $\text{CHCl}_3$  (2мл) додавали мурашину кислоту (0,15мМ) і водний формальдегід (0,3мМ) і суміш нагрівали до  $60^\circ\text{C}$  протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розводили за допомогою етилацетату і промивали за допомогою водного  $\text{NaHCO}_3$  і насиченого водного розчину хлориду натрію, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концент-

рували, одержуючи вказану в заголовку сполуку. Час утримання ВЕРХ, 2,46 хвилини; ЕСМС (m+1), 625; розр. Мм, 624.

Сполуки, наведені в Таблиці 3, одержували з відповідних вихідних матеріалів, з використанням методик, аналогічних тим для синтезу сполуки Прикладу 55.

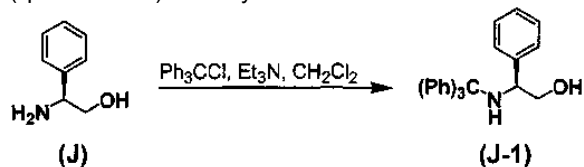
Таблиця 3

Пр. №	Назва сполуки	ВЕРХ Час утримання	ЕСМС (m+1)	Розр. Мол. Маса
65	(S)-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти [6-(((бутилметилкарбамоїл)фенілметил)метиламіно)метил]хінолін-2-іл]амід	2,62	639	638
66	4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти [6-(((бензилметилкарбамоїл)фенілметил)метиламіно)метил]хінолін-2-іл]амід	2,79	673	672
67	(S)-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти [6-(((метилпентилкарбамоїл)фенілметил)аміно)метил]хінолін-2-іл]амід	2,67	653	653
68	(S)-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти (6-(((метилпентилкарбамоїл)фенілметил)аміно)метил]хінолін-2-іл]амід	2,80	639	638

## Приклад 69

Одержання (S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)амінокінолін-6-карбоної кислоти (2-етокси-1-фенілетил)аміду

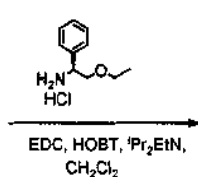
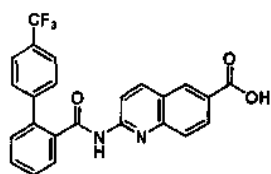
(а) Одержання проміжного (3)-феніл-2-(третиламіно)етанолу



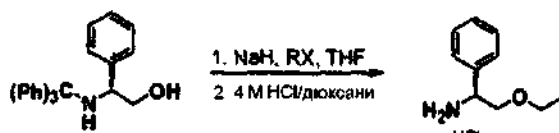
До суміші (3)-(+)-фенілгліцинолу (J, 1,0г, 7,3мМ) і трифенілметилхлориду (2,03г, 7,29мМ) у дихлорметані (25мл) додавали триетиламін (0,74г, 7,29мМ). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш розводили за допомогою етилацетату (75мл) і промивали за допомогою води і насиченого водного розчину хлориду натрію. Етилацетатну фракцію сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Тверду речовину використовували без подальшого очищення.

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7,53-7,51 (м, 5H), 7,28- 7,15 (м, 15H), 3,81 (с, 1H), 3,23 (м, 1H), 2,80 (м, 1H).

(b) Одержання проміжного гідрохлориду (S)-2-Етокс-1-фенілетиламіну



Цю сполуку одержували способом, аналогічним описаному в Прикладі 1 (b). Час утримання ВЕРХ, 2,21 хвилини; ЕСМС ( $m+1$ ), 584; розр. Мм, 583.



(J-1)

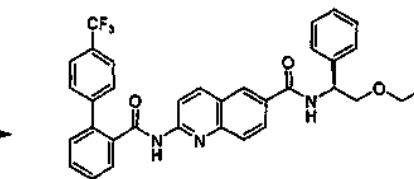
(G-2a)

(S)-Феніл-2-(третиламіно)етанол (J-1, 0,1г, 0,26мМ) розчиняли у ТГФ (3мл). До розчину додавали гідрид натрію (25мг, 1,05мМ) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. До одержаної суміші додавали етилбромід (0,52мМ) і суміш нагрівали до 50°C протягом 4 годин. Реакцію зупиняли за допомогою води і суміш розводили за допомогою етилацетату. Етилацетатну фракцію сушили, фільтрували ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (силікагель), елюючи за допомогою суміші EtOAc/гексани.

Одержаний з вищенаведеної реакції продукт обробляли за допомогою 4М HCl/діоксан (2мл). Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі суміш концентрували і сушили під глибоким вакуумом, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

(c) Одержання

(S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоної кислоти (2-етокси-1-фенілетил)аміду



Сполуки, наведені в Таблиці 4, одержували з відповідних вихідних матеріалів, з використанням методик, аналогічних описаним в Прикладі (1b).

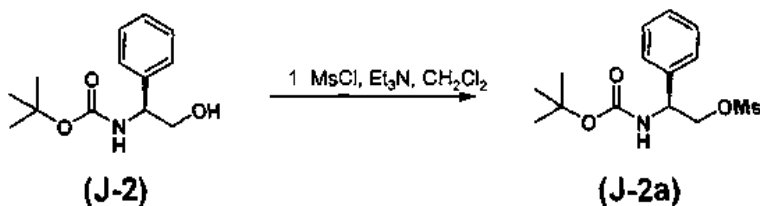
Таблиця 4

Пр. №	Назва сполуки	ВЕРХ Час утримання	ЕСМС (m+1)	Розр. Мол. Маса
70	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-метокси-1-фенілетил)амід	2,10	571	570
71	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бутоксид-1-фенілетил)амід	2,58	612	611
72	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бензилокси-1-фенілетил)амід	2,35	646	645
73	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-феніл-2-(4-трифторметилбензилокси)етил]амід	2,41	714	715
74	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [2-(2-хлорбензилокси)-1-фенілетил]амід	2,41	680	679
75	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [2-(2-метилбензилокси)-1-фенілетил]амід	2,38	660	659
76	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [2-(3-хлорбензилокси)-1-фенілетил]амід	3,45	680	681
77	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [2-(3-метилбензилокси)-1-фенілетил]амід	2,40	660	659
78	2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-феніл-2-(3-трифторметилфенокси)етил]амід	2,46	700	699

Приклад 79

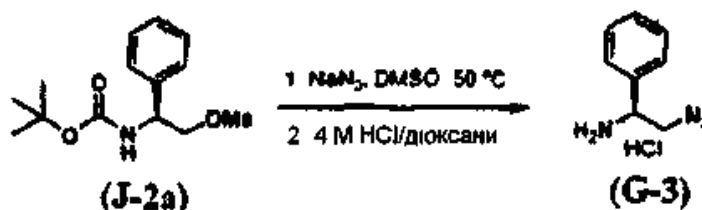
Одержання (S)-2-[(4'-ТрифторметилбіФеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-феніл-2-пропіонаміноетил)аміду

(a) Одержання проміжного (S)-Метансульфонової кислоти 2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фенілетилового естеру



Проміжну сполуку (J-2a) одержували згідно з методикою, описаною в [Giuseppe A. M. Giardina і інші, J. Med. Chem. 1999, 42, 1053-1065].

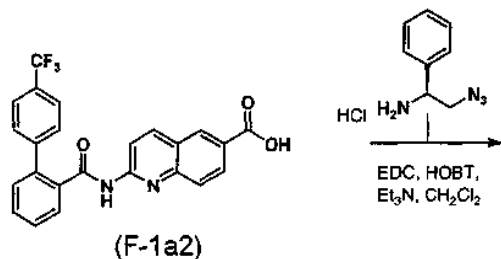
(b) Одержання проміжного гідрохлориду (S)-2-азидо-1-фенілетиламіну



(S)-Метансульфонової кислоти 2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фенілетилового естеру, (J-2a, 1,1г, 3,48мм) розчиняли у ДМСО (25мл) і обробляли за допомогою азиду натрію (0,45г,

7,0мм). Суміш нагрівали до 50°C протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш наливали в холодну воду (75мл). Тверду речовину збирали фільтруванням і сушили

під високим вакуумом протягом 24 годин. Тверду речовину перемішували в 4N HCl/діоксан протягом 30 хвилини і потім концентрували. Тверду речовину використовували без подальшого очищення.

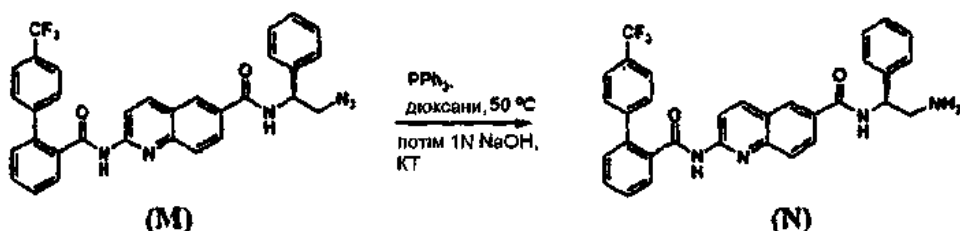


2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонову кислоту, (F-1a2, 0,78г, 1,79mM), гідрохлорид (S)-2-азидо-1-фенілетиламіну (0,36г, 1,79mM), EDC (0,41г, 2,15mM) і HOBT (10мг, 0,075mM), розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15мл) і обробляли за допомогою триетиламіну (0,75мл, 5,4mM). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім розводили за допомогою EtOAc (75мл) і проми-

(с) Одержання проміжного (S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-азидо-1-фенілетил) амід

вали за допомогою 0,5N HCl (20мл), водного NaHCO<sub>3</sub> (20мл) і насиченого водного розчину хлориду натрію. EtOAc фракцію сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували EDC (m+1), 581; розр. Мм, 580.

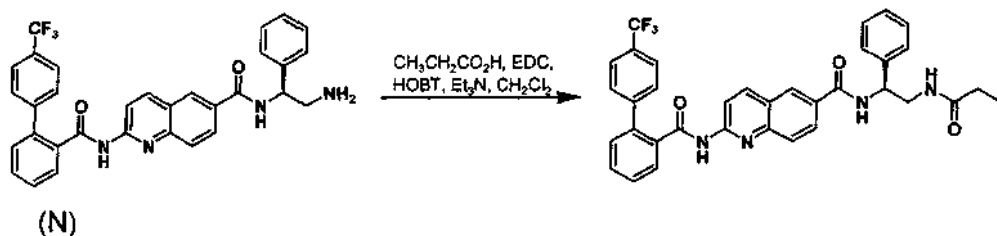
(d) Одержання проміжного (S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-аміно-1-фенілетил)амід



(S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-азидо-1-фенілетил)амід (M, 0,722мг, 1,22mM) розчиняли в діоксані (10мл). До розчину додавали трифенілфосфін (0,35г, 1,34mM) і суміш перемішували при 50°С протягом 4 годин. Суміш припиняли нагрівати і обробляли за допомогою водного розчину NaOH (1N, 5мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш обробляли за допомогою 1N HCl (10мл) і перемішували протягом 12

годин. Одержаний осад збирали фільтруванням і промивали за допомогою етеру. Одержану тверду речовину сушили під високим вакуумом, одержуючи (S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-аміно-1-фенілетил)амід EDC (m+1), 555; розр. Мм, 554.

(e) Одержання (S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-феніл-2-пропіонаміноетил)амід



(S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-аміно-1-фенілетил)амід (N, 30мг, 0,05mM), пропіонову кислоту (0,075mM), EDC (14мг, 0,075mM), HOBT (11мг, 0,075mM) і триетиламін (0,03mM, 0,21mM) поміщали в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш концентрували і залишок очищували за

допомогою флеш-хроматографії (сілікагель), елюючи за допомогою EtOAc/гексани. Час утримання ВЕРХ, 2,87 хвилини; EDC (m+1), 611; розр. Мм, 610.

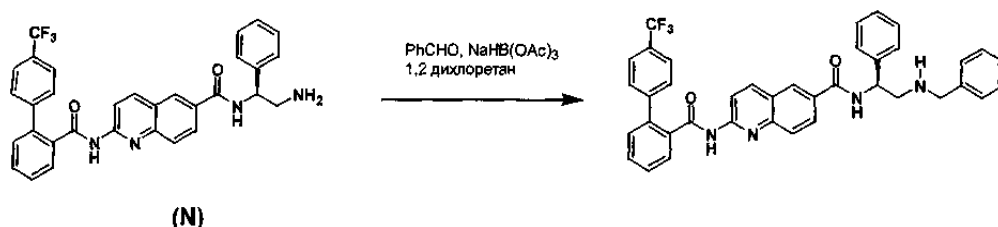
Сполуки, наведені в Таблиці 5, одержували з відповідних вихідних матеріалів, з використанням методик, аналогічних тим, що наведені для синтезу сполуки Прикладу 79.

Таблиця 5

Пр. №	Назва сполуки	ВЕРХ Час утримання	ЕСМС (m+1)	Розр. Мол. Маса
80	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-ацетиламіно-1-фенілетил)амід	2,70	597	596
81	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-феніл-2-пропіоніламіно-етил)амід	2,87	611	610
82	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бутириламіно-1-фенілетил)амід	2,92	626	624
83	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-пентаноіламіно-1-фенілетил)амід	3,03	639	638
84	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бензоіламіно-1-фенілетил)амід	3,10	659	3,1
85	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-метансульфоніламіно-1-фенілетил)амід	2,91	634	633
86	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-феніл-2-(толуол-4-сульфоніламіно)етил]амід	3,17	710	709
87	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-феніл-2-(пропан-1-сульфоніламіно)етил]амід	3,08	662	661
88	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бензолсульфоніламіно-1-фенілетил)амід	3,17	696	695
89	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [2-(бутан-1-сульфоніламіно)-1-фенілетил]амід	3,17	676	675
90	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-етансульфоніламіно-1-фенілетил)амід	2,99	648	647

Приклад 91

Одержання (S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-бензиламіно-1-фенілетил)аміду



(S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-аміно-1-фенілетил)амід (N, 30мг, 0,05мМ) розчиняли в 1,2-дихлоретані. До одержаного розчину додавали бензальдегід (0,15мМ) з наступним

додаванням триацетоксиборогідриду натрію (110мг, 0,51мМ). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин концентрували і залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (силікагель), елюючи за

допомогою EtOAc/гексани. Час утримання ВЕРХ, 2,75 хвилини; ЕСМС, 645; розр. Мм, 644.

Сполуки, наведені в Таблиці 6, одержували з відповідних вихідних матеріалів, з використанням

методик, аналогічних тим, що наведені для синтезу сполуки Прикладу 91.

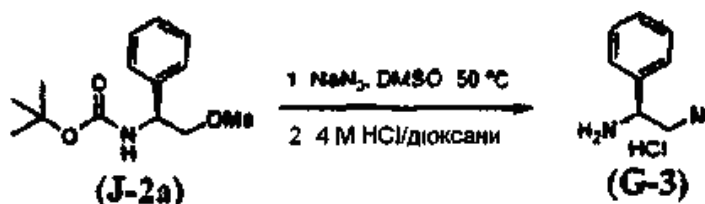
Таблиця 6

Пр. №	Назва сполуки	ВЕРХ Час утримання	ЕСМС (m+1)	Розр. Мол. Маса
92	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-дипропіламіно-1-фенілетил)амід	2,77	639	638
93	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (2-дибутиламіно-1-фенілетил)амід	2,96	667	666

Приклад 94

Одержання (S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [2-(бензилметиламіно)-1-фенілетил]аміду

(а). Одержання проміжного (S)-N<sup>2</sup>-Бензил-N<sup>2</sup>-метил-1-фенілетан-1,2-діаміну

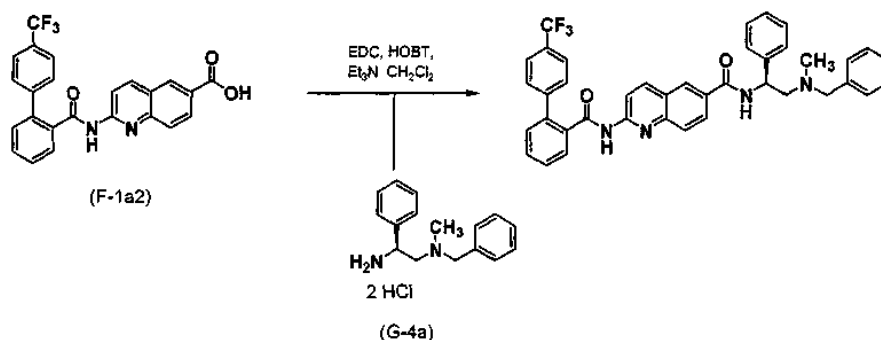


Трет-бутиловий естер (S)-[(Бензилметилкарбамоїл)фенілметил]карбамі нової кислоти (J-2b1) може бути одержаний як описане в Прикладі 44(е) [патентної заявки РСТ з номером публікації WO 03/002533].

До розчину трет-бутилового естеру (S)-[(бензилметилкарбамоїл)фенілметил]карбамінової кислоти (J-2b1, 1,0мМ) у ТГФ додавали частинами LАH (0,15г, 4мМ). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш повільно наливали в водний розчин NaOH (0,5N, 50мл). Одержану суміш екстрагували 3 рази етилацетатом (25мл). Об'єднані етилацетатні фракції про-

мивали за допомогою насиченого водного розчину хлориду натрію, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Продукт обробляли за допомогою 4М HCl у діоксани (4мл). Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі суміш концентрували і залишок сушили у високому вакуумі протягом 16 годин. Одержану тверду речовину використовували без подальшого очищення.

(b) Одержання (S)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [2-(бензилметиламіно)-1-фенілетил]аміду



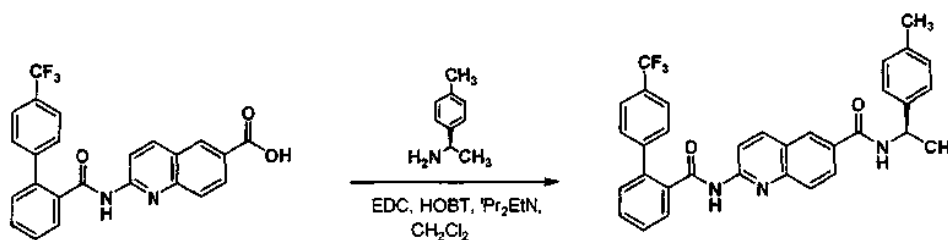
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним описаному в Прикладі 1(b). Час утримання ВЕРХ, 2,65 хвилини; ЕСМС (m+1), 660; розр. Мм, 659.

Сполуки, наведені в Таблиці 7, одержували з відповідних вихідних матеріалів, з використанням методик, аналогічних тим, що описані в Прикладі 1(b).

Таблиця 7

Пр. №	Назва сполуки	ВЕРХ Час утримання	ЕСМС (m+1)	Розр. Мол. Маса
95	(s)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [2-(етилпропіламіно)-1-фенілетил]амід	2,56	625	624
96	(s)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [2-(бутилетиламіно)-1-фенілетил]амід	2,52	639	638
97	(s)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [2-(метилпентиламіно)-1-фенілетил]амід	2,71	639	638

Приклад 98  
Одержання (R)-2-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-п-толілетил)аміду



Цю сполуку одержували способом аналогічним описаному в Прикладі (1b). Час утримання ВЕРХ, 3,23 хвилини; ЕСМС (m+1), 554; розр. Мм, 553.

Сполуки, наведені в Таблицях 8(a) і 8(b), одержували з відповідних вихідних матеріалів, використовуючи методики, аналогічні тим, що описані в Прикладі (1b)



Таблицях 8(а)

Пр. №	Назва сполуки	ВЕРХ Час утримання	ЕСМС (m+1)	Розр. Мол. Маса
99	(R)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-(4-метоксифеніл)етил]амід	3,10	570	569
100	(R)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-(3-метоксифеніл)етил]амід	3,09	570	569
101	(R)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілпропіл)амід	2,78	554	553
102	2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-(4-трифторметилфеніл)пропіл]амід	2,40	622	621
103	2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-(3-трифторметилфеніл)пропіл]амід	2,33	622	621
104	2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [1-(4-хлорфеніл)пентил]амід	3,47	616	615
105	2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілгексил)амід	3,23	596	595
106	2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілдецил)амід	3,53	652	651
107	2-[(4'-Ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілпропіл)амід			527

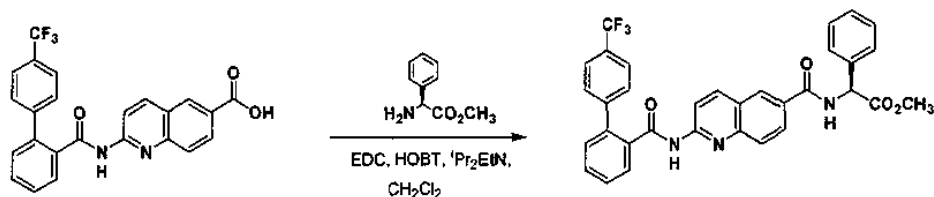
Таблиця 8(б)

Пр. №	Назва сполуки	ЕСМС (m +1)	<sup>1</sup> H ЯМР
108	(S)-2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	603	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> Cl): δ 6,35 (д, 1H), 7,05-7,65 (с, 15H), 7,97 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,69 (д, 1H).
109	2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-піридин-2-іл-пропіл)амід	556	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> Cl): δ 0,88 (т, 3H), 2,00 (м, 2H), 5,25 (м, 1H), 7,2-7,7 (с, 10H), 7,80 (д, 1H), 8,02 (м, 2H), 8,22 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,71 (с, 1H).

110	2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-піридин-2-іл-етил)амід	541	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> Cl): δ 1,58 (д, 3H), 5,38 (с, 1H), 7,2-7,7 (с, 10H), 7,94 (д, 2H), 8,02 (м, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,72 (с, 1H).
111	(S)-2-[(4'-ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	578	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> Cl): δ 1,16 (д, 6H), 2,84 (м, 1H), 6,36 (д, 1H), 7,2-7,47 (с, 11H), 7,53 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,79 (м, 1H), 8,06 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,63 (д, 2H).
112	(S)-2-[(4'-трет-бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	592	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> Cl): δ 1,23 (д, 9H), 2,84 (м, 1H), 6,36 (д, 1H), 7,2-7,47 (с, 11H), 7,53 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,79 (м, 1H), 8,06 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,63 (д, 2H).

Приклад 113  
Метилівий естер  
карбоніл)аміно)оцтової кислоти

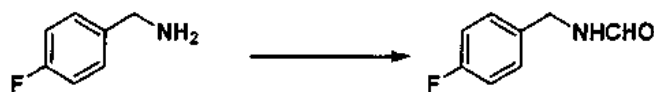
(S)-Феніл-((2-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-



Цю сполуку одержували способом аналогічним описаному в Прикладі (1b) Проміжний феніл-гліцинметилівий естер є комерційно доступним. Час утримання ВЕРХ, 2,86 хвилини; ЕСМС (m+1), 584; розр. Мм, 583.

Приклад 114

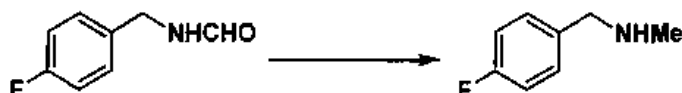
(S)-2-[(4'-трет-Бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[4-фторбензил)метилкарбамоїл]феніл метил}амід  
а) Одержання проміжного N-(4-фторбензил)формаміду



Розчин 4-фторбензиламіну (20г, 160ммоль) в етилформіаті нагрівали при кипінні для 4 години. Після охолодження розчинник випаровували, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Шляхом розтирання з холодним EtOAc одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді твер-

дої речовини білого кольору (17,46г, 71%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,24 (с, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,00 (μ, 2H), 5,91 (ш с, 1H), 4,42 (д, 2H).

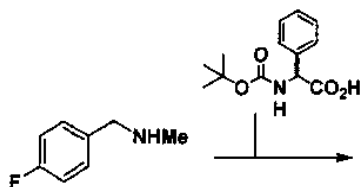
б) Одержання проміжного (4-Фторбензил)метиаміну



Розчин N-(4-фторбензил)формаміду (17,46г, 114ммоль) у ТГФ (100мл) охолоджували в бані з льодом (0°C). Потім обережно частинами додавали алюмогідрид літію (7,2г, 190ммоль) при перемішуванні. Охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній те-

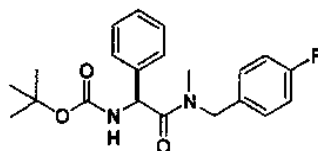
мпературі протягом приблизно 64 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою діетилового етеру і знову охолоджували в бані з льодом. Потім реакцію гасили шляхом обережного додавання краплями водного розчину 1N NaOH з наступним додаванням насиченого водного розчину

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Одержану суміш фільтрували, промиваючи зібрані тверді речовини діетиловим етером. Фільтрат концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку, у вигляді прозорого масла (15,2г, 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28 (м, 2H), 7,02 (т, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,46 (с, 3H).



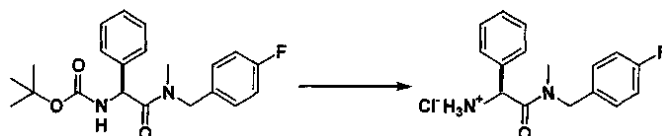
Розчин N-Вос-Л-фенілгліцину (Н, 17,2г, 68,5ммоль) і (4-фторбензил)метиламіну (10,47г, 75,3ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (550мл) охолоджували до 0°C. Потім послідовно додавали діізопропілетиламін (35,8мл, 205ммоль) і PyBrOP (38,3г, 82,1ммоль). Охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випаровували і вказану в заголовку (24,5г, 96%) відокремлю-

с) Одержання проміжного трет-бутилового естеру (S)-{[(4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}карбамінової кислоти



вали за допомогою хроматографії на сілікагелі, елюючи із градієнтом від 40% до 60% етилацетату у гексані. <sup>1</sup>H ЯМР (вибрані сигнали, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,02 (д, 0,3H), 5,56 (д, 0,7H), 2,83 (с, 0,9H), 2,78 (с, 2,1H), 1,40 (с, 6,3H), 1,39 (с, 2,7H).

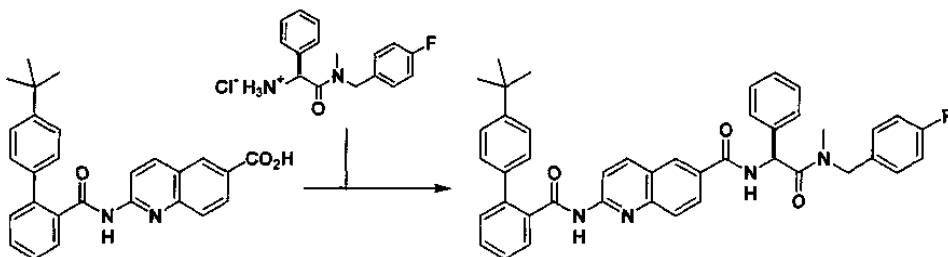
д) Одержання проміжного гідрохлориду (S)-2-аміно-N-(4-фторбензил)-N-метил-2-фенілацетаміду



Розчин HCl у діоксані (4M, 100мл) охолоджували на бані з льодом і додавали до трет-бутилового естеру (S)-{[(4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}карбамінової кислоти (9,49г, 25,5ммоль). Реакційну суміш потім перемішували протягом 5 годин, залишаючи температуру суміші підвищуватися до кімнатної температури протягом цього періоду. Леткі речовини,

включаючи HCl і розчинник, випаровували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (7,9г, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (вибрані сигнали, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,94 (ш с, 3H), 5,94 (ш с, 0,3H), 5,82 (ш с, 0,7H), 2,66 (с, 0,9H), 2,64 (с, 2,1H).

е) Одержання (S)-2-[(4'-трет-Бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[(4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}аміду



До розчину 2-[(4'-трет-бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (11,0г, 26ммоль) і гідрохлориду (S)-2-аміно-N-(4-фторбензил)-N-метил-2-фенілацетаміду (12,04г, 39ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (5,4мл, 39ммоль) і гідрохлорид N,N-диметиламінопропілетилкарбодііміду (7,48г, 39ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі речовини, включаючи розчинник, випаровували під вакуумом. Вказану в заголовку сполуку, аморфну тверду речовину білого кольору (14,4г, 82%), ви-

докремлювали за допомогою хроматографії на сілікагелі, елюючи із градієнтом від 40% до 60% етилацетатом у гексані. <sup>1</sup>H ЯМР (вибрані сигнали, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,15 (д, 0,3H), 6,09 (д, 0,7H), 2,91 (с, 0,9H), 2,86 (с, 2,1H), 1,23 (с, 9H). MS m/z 679 (M+1).

Сполуки, наведені в Таблиці 9(а), одержували, використовуючи процедури, аналогічні, ті, що описані вище для синтезу сполуки Прикладу 114, використовуючи відповідно заміщені вихідні матеріали/проміжні сполуки, що є доступними комерційно, одержані способами, аналогічними, описаним вище для інших проміжних сполук або

одержані з використанням методик добре відомих середньому фахівцю цієї галузі.

Таблиця 9(а)

Пр. №	Назва сполуки	Вибрані $^1\text{H}$ ЯМР сигнали ( $\text{CDCl}_3$ )	ЕСМС (m+1)
115	(R)-2-[(4'-Бензилоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілетил)амід	5,01 (с, 2H); 5,4 (м, 1 H); 1,65 (д, 3 H)	578
116	(S)-2-[(4'-Бензилоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-ілметил)амід	5,0 (с, 2 H)	641
117	(S)-2-[(4'-Бензилоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (ізопропілкарбамоїлфенілметил)амід	5,01 (с, 2 H); 4,13 (м, 1 H); 1,18 (д, 3H); 1,07 (д, 3 H)	649
118	бензиловий естер (S)-3-[2-[(4'-Бензилоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл)аміно]-2-фенілацетиламіно]пропіонової кислоти	5,06 (с, 2 H); 5,00 (м, 2 H); 3,55 (м, 1 H); 3,50 (м, 1 H); 2,57 (м, 2 H)	769
119	(R)-2-[(4'-Ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілетил)амід	2,84 (м, 1 H); 1,62 (д, 3 H); 1,14 (д, 6 H)	514
120	(S)-2-[(4'-Ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-ілметил)амід	2,84 (м, 1H); 1,16 (д, 6 H)	577
121	(S)-2-[(4'-Ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (карбамоїлфенілметил)амід		543
122	(S)-2-[(4'-Ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (ізопропілкарбамоїлфенілметил)амід	5,03 (с, 2 H); 2,83 (м, 1 H); 1,13 (д, 6 H)	705
123	(S)-2-[(4'-Ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (трет-бутилкарбамоїлфенілметил)амід	5,51 (д, 1 H); 2,84 (м, 1 H); 1,31 (с, 9 H); 1,15 (д, 6 H)	599
124	(S)-2-[(4'-Ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(бензилметилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,13 (д, 0,3 H); 6,09 (д, 0,7 H); 2,89 (с, 0,9 H); 2,85 (с, 2,1 H); 1,13 (д, 6 H)	647
125	бензиловий естер (S)-2-[(4'-Ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил)амід	6,15 (д, 0,3 H); 6,10 (д, 0,7 H); 2,93 (с, 0,9 H); 2,88 (с, 2,1 H); 1,18 (д, 6 H)	
126	бензиловий естер 3-[2-[(4'-Ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбоніл)аміно]-2-фенілацетиламіно]пропіонової кислоти	5,55 (д, 1H); 5,04 (с, 2 H); 1,13 (д, 6 H)	705
127	(S)-2-[(4'-Метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-ілметил)амід	6,36 (д, 1 H); 2,31 (с, 3 H)	549

128	(S)-2-[(4'-Метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил)амід	6,13 (д, 0,3 Н); 6,08 (д, 0,7 Н); 2,90 (с, 0,9 Н); 2,86 (с, 2,1 Н); 2,30 (с, 3 Н)	637
129	(S)-2-[(4'-Метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил)амід	6,00 (д, 1 Н); 4,24 (м, 2 Н); 2,24 (с, 3 Н)	623
130	(S)-2-[(4'-Метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-іл-метилкарбамоїл)фенілметил)амід	6,12 (д, 1 Н); 2,24 (с, 3Н); 2,98 (с, 2,1 Н); 2,94 (с, 0,9 Н)	620
131	(S)-2-[(4'-Ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил)амід	5,65 (д, 1 Н); 4,42 (с, 1 Н); 2,85 (м, 1 Н); 1,15 (д, 6 Н)	651
132	(S)-2-[(4'-Ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-ілметилкарбамоїл)фенілметил)амід	6,12 (м, 1 Н); 3,00 (с, 3 Н); 2,83 (м, 1 Н); 1,14 (д, 6 Н)	648
133	(S)-2-[(4'-Ізопропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {феніл[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]метил)амід	5,96 (д, 1 Н); 4,32 (м, 2 Н); 2,72 (м, 1 Н); 1,03 (м, 6 Н)	634
134	(S)-2-[(4'-трет-Бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил)амід	6,15 (д, 0,3 Н); 6,09 (д, 0,7 Н); 2,91 (с, 0,9 Н); 2,86 (с, 2,1 Н); 1,23 (с, 9 Н)	679
135	(S)-2-[(4'-трет-Бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил)амід	5,65 (д, 1 Н); 4,43 (м, 2 Н); 1,23 (с, 9 Н)	665
136	(S)-2-[(4'-трет-Бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-ілметилкарбамоїл)фенілметил)амід	6,11 (м, 1 Н); 3,01 (0,9 Н); 2,99 (2,1 Н); 1,21 (с, 9 Н)	662
137	(S)-2-[(4'-трет-Бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {феніл[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]метил)амід	5,93 (д, 1 Н); 4,36 (м, 2 Н); 1,12 (с, 9 Н)	648
138	(R)-2-[(4'-трет-Бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілетил)амід	6,40 (д, 1 Н); 5,38 (м, 1 Н); 1,64 (д, 1 Н); 1,23 (с, 9 Н)	528
139	(S)-2-[(4'-трет-Бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-ілметил)амід	6,35 (д, 1 Н); 1,23 (с, 9 Н)	591
140	(S)-2-[(4'-Етилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил)амід	6,13 (д, 0,3 Н); 6,08 (д, 0,7 Н); 2,88 (с, 0,9 Н); 2,85 (с, 2,1 Н); 2,58 (кв, 2 Н); 1,14 (т, 3 Н)	651

141	(S)-2-[(4'-Етилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил]амід	5,74 (д, 1 H); 4,39 (д, 2 H); 2,58 (кв, 2 H); 1,14 (т, 3 H)	637
142	(S)-2-[(4'-Етилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-іл-метилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,11 (м, 1 H); 3,03 (с, 0,9 H); 3,00 (с, 2,1 H); 2,59 (кв, 2 H); 1,15 (т, 3 H)	634
143	(S)-2-[(4'-Етилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {феніл[(піридин-2-ілметилкарбамоїл)метил]амід	5,76 (д, 1 H); 4,63 (д, 1 H); 4,47 (д, 1 H); 2,58 (кв, 2 H); 1,14 (т, 3 H)	620
144	(S)-2-[(4'-Етилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	6,35 (д, 1 H); 2,60 (кв, 2 H); 1,15 (т, 3 H)	563
145	2-[(4'-Етилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти бензгідриламід	6,48 (д, 1 H); 2,60 (кв, 2 H); 1,15 (т, 3 H)	562
146	(S)-2-[(4'-Пропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}амід	6,13 (д, 0,3 H); 6,08 (д, 0,7 H); 2,90 (с, 0,9 H); 2,85 (с, 2,1 H); 2,52 (т, 2 H); 1,52 (м, 2 H); 0,76 (т, 3 H)	665
147	(S)-2-[(4'-Пропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил]амід	5,92 (д, 1 H); 4,30 (м, 2 H); 2,50 (т, 2 H); 1,52 (м, 2 H); 0,77 (т, 3 H)	651
148	(S)-2-[(4'-Пропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-іл-метилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,12 (м, 1 H); 3,03 (с, 0,9 H); 3,00 (с, 2,1 H); 2,53 (т, 2 H); 1,53 (м, 2 H); 0,76 (т, 3 H)	648
149	(S)-2-[(4'-Пропілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	6,36 (д, 1 H); 2,54 (т, 2 H); 1,53 (м, 2 H); 0,78 (т, 3 H)	577
150	(S)-2-[(4'-Метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}амід	6,14 (д, 0,3 H); 6,08 (д, 0,7 H); 3,74 (с, 3 H); 2,90 (с, 0,9 H); 2,86 (с, 2,1 H)	653
151	(S)-2-[(4'-Метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил]амід	5,70 (д, 1 H); 4,41 (д, 2 H); 3,74 (с, 3 H)	639
152	(S)-2-[(4'-Метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-іл-метилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,12 (м, 1 H); 3,75 (с, 3 H); 3,03 (с, 0,9 H); 3,00 (с, 2,1 H)	636

153	(S)-2-[(4'-Метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	6,35 (д, 1 H); 3,75 (с, 3 H)	565
154	(S)-2-[(4'-Бензилоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил]амід	5,67 (д, 1 H); 5,00 (с, 2 H); 4,43 (м, 2 H)	715
155	(S)-2-[(4'-Етоксидіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {(4-фторбензил)метилкарбамоїл}фенілметил]амід	6,14 (д, 0,3 H); 6,08 (д, 0,7 H); 3,83 (м, 2 H); 2,81 (с, 2,1 H); 2,72 (0,9 H); 1,22 (т, 3 H)	667
156	(S)-2-[(4'-Етоксидіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил]амід	5,65 (д, 1 H); 4,44 (м, 2 H); 3,98 (кв, 2 H); 1,34 (т, 3 H)	653
157	(S)-2-[(4'-Етоксидіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-іл-метилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,12 (м, 1 H); 3,93 (м, 2 H); 2,99 (с, 2,1 H); 2,97 (с, 0,9 H); 1,29 (т, 3 H)	650
158	(S)-2-[(4'-Етоксидіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	6,36 (д, 1 H); 3,94 (кв, 2 H); 1,32 (т, 3 H)	579
159	2-[(4'-Етоксидіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти бензгідриламід	6,49 (д, 1 H); 3,97 (кв, 2 H); 1,34 (т, 3 H)	578
160	(S)-2-[(4'-Ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {(4-фторбензил)метилкарбамоїл}фенілметил]амід	6,14 (д, 0,3); 6,08 (0,7 H); 4,48 (м, 1 H); 2,83 (с, 2,1 H); 2,77 (с, 0,9 H); 1,23 (д, 6 H)	681
161	(S)-2-[(4'-Ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил]амід	5,84 (д, 1 H); 4,47 (м, 1 H); 4,35 (м, 2 H); 1,24 (д, 6 H)	667
162	(S)-2-[(4'-Ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-ілметилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,13 (м, 1 H); 4,40 (м, 1 H)	664
163	(S)-2-[(4'-Ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[метил(4-трифторметилбензил)карбамоїл}фенілметил]амід	6,12 (м, 1 H); 4,48 (м, 1 H); 2,94 (с, 0,9 H); 2,91 (с, 2,1 H); 1,22 (д, 6 H)	731

164	(S)-2-[(4'-Ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [феніл(4-трифторметилбензилкарбамоїл)метил]амід	5,84 (д, 1 Н); 1,23 (д, 6 Н)	717
165	(S)-2-[(4'-Ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[5-хлорпіридин-2-ілметил)метилкарбамоїл]фенілметил}амід	6,09 (м, 1 Н); 4,71 (м, 2 Н); 4,48 (м, 1 Н); 3,01 (с, 0,9 Н); 3,00 (с, 2,1 Н); 1,24 (м, 6 Н)	699
166	(S)-2-[(4'-Ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[5-хлорпіридин-2-ілметил)карбамоїл]фенілметил} амід	5,75 (д, 1 Н); 1,23 (д, 6 Н)	685
167	(S)-2-[(4'-Ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[метил(5-трифторметилпіридин-2-ілметил)карбамоїл]фенілметил}амід	6,13 (д, 0,7 Н); 6,06 (0,3 Н); 4,46 (м, 1 Н); 3,04 (с, 3 Н); 1,22 (д, 6 Н)	732
168	(S)-2-[(4'-Ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {феніл[(5-трифторметилпіридин-2-ілметил)карбамоїл]метил}амід	5,77 (д, 1 Н); 4,72 (дд, 1 Н); 4,60 (дд, 1 Н); 4,48 (м, 1 Н); 1,23 (д, 6 Н)	718
169	(S)-2-[(4'-Ізопропоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-ілметил)амід	6,35 (д, 1 Н); 4,45 (м, 1 Н); 1,23 (д, 6 Н)	593
170	2-[(4'-Ізопропоксибіфеніл-2-карбоніламіно]хінолін-6-карбонової кислоти бензгідриламід	6,50 (д, 1 Н); 4,49 (м, 1 Н); 1,23 (д, 6 Н)	592
171	(S)-2-[(4'- <i>трет</i> -Бутоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}амід	6,13 (д, 0,3 Н); 6,09 (д, 0,7 Н); 2,90 (с, 0,9 Н); 2,86 (с, 2,1 Н); 1,13 (с, 9 Н)	695
172	(S)-2-[(4'- <i>трет</i> -Бутоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил]амід	5,88 (д, 1 Н); 4,36 (м, 2 Н); 1,14 (с, 9 Н)	681
173	(S)-2-[(4'- <i>трет</i> -Бутоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-ілметилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,11 (д, 1 Н); 3,04 (с, 0,9 Н); 2,99 (с, 2,1 Н); 1,11 (с, 9 Н)	678
174	(S)-2-[(4'- <i>трет</i> -Бутоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	6,37 (д, 1 Н); 1,14 (с, 9 Н)	607



175	2-[(4'- <i>трет</i> -Бутоксифеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти бензгідриламід	6,50 (д, 1 H); 1,15 (с, 9 H)	606
176	(S)-2-[(4'-Метилсульфанілбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}амід	6,14 (д, 0,3 H); 6,09 (д, 0,7 H); 2,91 (с, 0,9 H); 2,86 (с, 2,1 H); 2,41 (с, 3 H)	669
177	(S)-2-[(4'- <i>трет</i> -Бутилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (метилкарбамоїлфенілметил)амід	5,58 (д, 1 H); 2,86 (д, 3 H); 1,23 (с, 9 H)	571
178	(R)-2-(2-Циклопентилбензоїламіно)хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілетил)амід	6,41 (д, 1 H); 5,35 (м, 1 H); 3,41 (м, 1 H); 1,61 (д, 3 H)	464
179	(S)-2-(2-Циклопентилбензоїламіно)хінолін-6-карбонової кислоти (карбамоїлфенілметил)амід	(CD <sub>3</sub> OD) 8,43 (м, 2 H); 5,71 (с, 1 H); 3,38 (м, 1 H);	493
180	(S)-2-(2-Циклопентилбензоїламіно)хінолін-6-карбонової кислоти (ізопропілкарбамоїлфенілметил)амід	5,65 (д, 1 H); 5,59 (д, 1 H); 4,00 (м, 1 H); 3,38 (м, 1 H); 1,07 (д, 3 H); 0,98 (д, 3 H)	535
181	(R)-2-(2-Циклогексилбензоїламіно)хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілетил)амід	6,48 (д, 1 H); 5,40 (м, 1 H); 3,04 (м, 1 H); 1,65 (д, 3 H)	478
182	(S)-2-(2-Циклогексилбензоїламіно)хінолін-6-карбонової кислоти (карбамоїлфенілметил)амід	5,75 (д, 1 H); 3,01 (м, 1 H)	507
183	(S)-2-(2-Циклогексилбензоїламіно)хінолін-6-карбонової кислоти (ізопропілкарбамоїлфенілметил)амід	5,61 (д, 1 H); 4,15 (м, 1 H); 3,07 (м, 1 H); 1,20 (д, 3 H); 1,09 (д, 3 H)	549
184	(S)-2-(2-Циклогексилбензоїламіно)хінолін-6-карбонової кислоти ( <i>трет</i> -бутилкарбамоїлфенілметил)амід	5,69 (д, 1 H); 3,07 (м, 1 H); 1,31 (с, 9 H)	563
185	(S)-2-(2-Циклогексилбензоїламіно)хінолін-6-карбонової кислоти [(етилметилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,10 (д, 0,5 H); 6,06 (д, 0,5 H); 3,06 (м, 1 H); 3,01 (с, 1,5 H); 2,93 (с, 1,5 H); 1,15 (т, 1,5 H); 0,97 (т, 1,5)	549

186	(S)-2-(2-Циклогексилбензоїламіно)хінолін-6-карбонової кислоти [(бензилметилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,18 (д, 0,3 H); 6,14 (д, 0,7 H); 3,07 (м, 1 H); 2,95 (с, 0,9 H); 2,89 (с, 2,1 H)	611
187	бензиловий естер 3-(2-[[2-(2-Циклогексилбензоїламіно)хінолін-6-карбоніл]аміно]-2-фенілацетиламіно)пропіонової кислоти	5,56 (д, 1 H); 5,05 (с, 2 H); 3,55 (м, 2 H); 3,04 (м, 1 H); 2,56 (м, 2 H)	669
188	(S)-2-(2-Циклогексилбензоїламіно)хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	6,40 (д, 1 H); 3,08 (м, 1 H)	541
189	(S)-2-[(4'-трет-Бутил-6-метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	6,36 (д, 2 H); 3,81 (с, 3 H); с, 9 H)	622
190	(S)-2-[(4'-трет-Бутил-6-метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[(4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}амід	3,81 (с, 3 H); 2,90 (с, 0,9H); 2,86 (с, 1,9 H); 1,15 (с, 9H)	710
191	(S)-2-[(4'-трет-Бутил-6-метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-ілметилкарбамоїл)фенілметил]амід	3,40 (с, 3H); 3,03 (с, 0,9 H); 1,15 (с, 9 H)	692
192	(S)-2-[(4'-трет-Бутил-6-метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {феніл[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]метил}амід	4,47 (м, 2 H), 3,83 (с, 3 H); 1,16 (с, 9 H)	678
193	'PF-02589043: (S)-2-[(4'-трет-Бутил-6-метоксибіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил]амід	4,42 (м, 2 H), 3,81 (с, 3 H); 1,16 (3, 9 H)	695
194	(S)-2-[(6-Метокси-4'-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[(4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}амід	3,77 (с, 3H); 2,88 (с, 0,9 H); 2,86 9s, 1,9 H); 2,26 (с, 3 H)	667
195	(S)-2-[(6-Метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти[(метилпіридин-2-ілметилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,11 (м, 1 H); 3,02 (с, 1,2 H); 3,00 (с, 2,8 H)	688
196	(S)-2-[(6-Метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	6,36 (д, 1 H); 2,03 (с, 3 H)	617
197	(R)-2-[(6-Метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілетил)амід	5,34 д кв, 1 H); 2,15 (с, 3 H)	554

198	(S)-2-[(6-Метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[ (4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}амід	6,10 (м, 1 H); 4,75 (м, 2 H); 2,90 (с, 1,1 H); 2,86 (с, 2,9 H)	705
199	(R)-2-[(4'- <i>трет</i> -Бутил-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	6,35 (д, 1 H); 2,21 (с, 3 H); 1,78 (с, 9 H)	605
200	(R)-2-[(4'-Ізопропіл-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	6,37 (д, 1 H); 2,20 (с, 3H); 1,10 (д, 6 H)	591
201	'PF-02378810:(R)-2-[(6,4'-Диметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (фенілпіридин-2-іл-метил)амід	6,35 (д, 1 H); 2,30 (с, 3 H); 2,18 (с, 3H)	563
202	(S) 2-[(4'- <i>трет</i> -Бутил-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-ілметилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,12 (м, 1 H); 4,76 (м, 2 H); 3,01 (с, 1,2 H); 2,99 (с, 1,8 H); 2,19 (с, 3H); 1,16 (с, 9H)	676
203	(S)-2-[(4'-Ізопропіл-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-ілметилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,12 (м, 1 H); 4,74 (м, 2 H); 3,02 (с, 0,9 H); 2,99 (с, 2,1 H); 2,20 (с, 3H); 1,08 (д, 6H)	663
204	(S)-2-[(6,4'-Диметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(метилпіридин-2-ілметилкарбамоїл)фенілметил]амід	6,14 (м, 1 H); 4,78 (м, 2 H); 3,01 (с, 1 H); 3,00 (с, 2H); 2,28 (с, 3H); 2,17 (с, 3H)	634
205	(S)-2-[(4'- <i>трет</i> -Бутил-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[ (4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}амід	6,13 (д, 0,25 H); 6,08 (д, 0,75 H); 2,90 (с, 0,75H); 2,85 (с, 2,5H)	693
206	(S)-2-[(4'-Ізопропіл-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти {[ (4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил}амід	6,14 (д, 0,25 H); 6,08 (д, 0,75 H); 4,6 (с, 2 H); 2,87 (с, 0,75 H); 2,85 (с, 2,25 H); 2,18 (с, 3H)	679

207	(S)-2-[(6,4'-Диметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензил)метилкарбамоїл]фенілметил]амід	6,05 (м, 1 H); 4,5 (м, 2 H); 2,90 (с, 1 H); 2,86 (с, 2 H)	651
208	(R)-2-[(4'- <i>трет</i> -Бутил-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілпропіл)амід	5,11 (дт, 1 H); 2,21 (с, 3 H); 1,17 (с, 9 H)	556
209	(R)-2-[(4'- <i>трет</i> -Бутил-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти (1-фенілетил)амід	5,37 (м, 1 H); 2,21 (с, 3 H); 1,63 (д, 3 H); 1,17 (с, 9 H)	542
210	(S)-2-[(4'- <i>трет</i> -Бутил-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил]амід	5,82 (д, 1 H); 4,36 (д, 2 H); 2,20 (с, 1H); 1,17 (с, 9H)	679
211	(S)-2-[(6,4'-Диметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти{феніл[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]метил]амід	5,78 (д, 1 H); 4,69 (дд, 1 H); 4,52 (дд, 1,2 H); 2,29 (с, 3 H); 2,17 (с, 3H)	620
212	(S)-2-[(6,4'-Диметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти [(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил]амід	5,79 (д, 1 H); 4,36 (д, 2 H); 2,28 (с, 3 H); 2,16 (с, 3H)	637
213	(S)-2-[(4'-Ізопропіл-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти[(4-фторбензилкарбамоїл)фенілметил]амід	5,71 (д, 1 H); 4,41 (д, 2 H); 2,20 (с, 3 H); 1,11 (д, 6 H)	
214	(S)-2-[(4'-Ізопропіл-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти{феніл[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]метил]амід	5,77 (д, 1 H); 4,65 (дд, 1 H); 4,50 (дд, 1 H); 2,21 (с, 3 H); 1,16 (с, 6H)	648
215	(S)-2-[(4'- <i>трет</i> -Бутил-6-метилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]хінолін-6-карбонової кислоти{феніл[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]метил]амід	5,78 (д, 1 H); 4,66 (дд, 1 H); 4,50 (дд, 1 H); 2,21 (с, 3 H); 1,17 (с, 9H)	662

Одержання твердої аморфної дисперсії

Приклади одержання дисперсії МТРІ

Одержання за Прикладом 1

Для одержання висушеної розпиленням твердої аморфної дисперсії, що містить 25мас.% сполуки Прикладу 1 ("Сполука 1") і 75мас.% НРМСАС-HG (ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, AQOAT-HG, що виробляється Shin Etsu, Tokyo, Японія), використовували наступний спосіб. Спочатку одержували розчин для розпилення, що містив 1,25мас.% Сполуки 1, 3,75мас.% НРМСАС-HG і 95мас.% ацетону, наступним способом. Сполуку 1 і ацетон об'єднували в ємкості і перемішували протягом приблизно 2 годин, залишаючи сполуку розчинятися. Потім, до цієї суміші додавали безпосередньо НРМСАС-HG і суміш перемішували протягом додаткових 2 годин. Одержану суміш потім пропускали через

фільтр з розміром отворів сита 200мкм, таким чином одержуючи розчин для розпилення. Розчин для розпилення накачували, з використанням насоса високого тиску, до сушарки для сушки розпиленням (Niro типу XP портативна сушарка для сушки розпиленням з ємкістю для подачі технологічної рідини ("PSD-1")), обладнану напірною розпилювальною форсункою (Spraying Systems Pressure Nozzle and Body) (SK 72-16). PSD-1 була обладнана 9-дюймовою розширювальною камерою. Розширювальна камера розширення була додана до сушарки для сушки розпиленням для збільшення вертикальної довжини сушарки. Сушарка для сушки розпиленням також обладнана виконаною з нержавіючої сталі марки 316 круглою пластиною розпилювача з 1/16-дюймовими просвердленими отворами, відкрита площа яких складає 1%. Така маленька відкрита площа

спрямовує потік сушильного газу на мінімізування рециркуляції продукту всередині сушарки для сушки розпиленням. Під час роботи форсунку встановлювали на одному рівні з пластиною розпилювача. Розпилювальний розчин подавали до форсунки з швидкістю потоку приблизно 190 г/хв. при тиску 140 psig. Насос був оснащений демпфером пульсацій, для мінімізування пульсації в форсунці. Сушильний газ (наприклад, азот) подавали до пластини розпилювача з швидкістю потоку 1800 г/хв. і з температурою на вході 105°C. Випаруваний розчинник і вологий сушильний газ виходили з сушарки для сушки розпиленням з температурою 45°C. Висушену розпиленням твердої аморфної дисперсії, одержану за допомогою цього процесу збирали в циклоні, потім досушували, використовуючи одноходову лоткову конвеційну сушарку Gruenberg, що працює при 40°C протягом 4 годин. Властивості дисперсії після вторинного висушування були наступні:

Таблиця властивостей дисперсії, одержаної за прикладом 1

Об'ємні властивості (після вторинного сушіння)	Значення
Питомий об'єм насипного матеріалу (см <sup>3</sup> /г)	4,9
Виявлений питомий об'єм (см <sup>3</sup> /г)	2,9
Співвідношення Хаузнера	1,7
Середній діаметр частинки (мкм)	35
D <sub>10</sub> , D <sub>50</sub> , D <sub>90</sub> (мкм)	12, 31, 62
Інтервал (D <sub>90</sub> -D <sub>10</sub> )/D <sub>50</sub>	1,6
Залишок ацетону (перед вторинним сушінням)	2,1%
* 10 об'ємних частин мають діаметр, що є меншим ніж D <sub>10</sub> ; 50 об'ємних частин мають діаметр, що є меншим ніж D <sub>50</sub> і 90 об'ємних частин мають діаметр, що є меншим ніж D <sub>90</sub> .	

#### Одержання за Прикладом 2

Тверду аморфну дисперсію, що містить 25мас.% сполуки Прикладу 1 ("Сполуки 1") і 75мас.% НРМСАС-HG також одержували, використовуючи "міні" сушарку для сушки розпиленням. Розпилювальний розчин одержували шляхом розчинення 25мг Сполуки 1 і 75мг НРМСАС у 20г ацетону. Сушарка для сушки розпиленням складалася з розпилювача у верхньому ковпачку вертикальної труби діаметром 11 см, виконаної з нержавіючої сталі. Розпилювач представляв собою форсунку для двох рідин (Spraying Systems Co. ковпачок для рідини 1650 і ковпачок для повітря 64), де розпилювальним газом був азот, що подавали до форсунки при 70°C і швидкості потоку 15 г/хв. і розчин, який потрібно сушити, подавали до форсунки при кімнатній температурі і швидкості потоку 1,3 мл/хв. з використанням шприцевого насоса. Фільтрувальний папір з підтримуючою сіткою закріплювали на нижньому кінці труби для збирання твердих частинок мате-

ріалу висушеного розпиленням і забезпечення випуску азоту і випаровуваного розчину.

#### Одержання за Прикладом 3

Для одержання висушеної розпиленням твердої аморфної дисперсії, що містить 25мас.% сполуки Прикладу 135 ("Сполука 135") і 75мас.% НРМСАС-HG, використовували наступний спосіб. Спочатку одержували розпилювальний розчин, що містив 9,89г Сполуки 135, 29,67г НРМСАС-HG і 525,58г ацетону. Розпилювальний розчин подавали до резервуару і герметизували, використовуючи стиснутий азот для проходження розчину через напірно-вихревий розпилювач (Schlick #2 напірна форсунка), розташований у камері для сушіння розпиленням.

Камера для сушіння розпиленням, складалася з трьох секцій: верхньої секції, прямої секції і секції конусоподібної форми. Верхня секція мала діаметр 10,875 дюймів (27,6см) і була обладнана вхідним отвором для сушильного газу і вхідним отвором для розпилювального розчину. Верхня секція також містила верхню перфоровану пластину і нижню перфоровану пластину для диспергування сушильного газу всередині камери для сушки розпиленням. Верхня перфорована пластина проходила поперек діаметра верхньої секції і утворювала верхній відсік у верхній секції камери для сушки розпиленням. Верхня перфорована пластина мала отвори діаметром 0,0625 дюймів (0,16см) з однаковим інтервалом в 0,5 дюймів (1,27-см). Нижня перфорована пластина проходила поперек діаметра верхньої секції камери для сушки розпиленням і утворювала нижній відсік верхньої секції камери для сушки розпиленням. Нижня перфорована пластина мала отвори діаметром 0,0625 дюймів (0,16см) з однаковим інтервалом в 0,25 дюймів (0,64-см). Сушильний газ надходив у верхній відсік верхньої секції через вхідний отвір для сушильного газу і потім проходив через отвори в верхній перфорованій пластині. Потім сушильний газ надходив у нижній відсік і проходив через отвори нижньої перфорованої пластини. Потім сушильний газ надходив у прямої секції камери для сушки розпиленням.

Розпилювальний розчин подавали до камери для сушки розпиленням, через вхідний отвір для розпилювального розчину. Напірно-вихревий розпилювач встановлювали на одному рівні з нижньою частиною нижньої перфорованої пластини. Потім розпилювальний розчин розпилювався в прямої секції камери для сушки розпиленням. Прямої секції мала діаметр 10,5 дюймів (26,7см) і довжину 31,75 дюймів (80,6см). Швидкість потоку сушильного газу і розпилювального розчину були підібрані таким чином, що розпилений розпилювальний розчин був достатньо сухим до того моменту, як він досягав прямої секції ще не торкаючись стінок.

Одержані таким чином тверді частинки збиралися в секції конусоподібної форми камери для сушки розпиленням. Секція конусоподібної форми мала кут 58 градусів. Діаметр верхньої частини секції конусоподібної форми становив 10,5 дюймів (26,7см) і відстань від верхньої частини

секції конусоподібної форми до дна становила 8,625 дюймів (21,9см). На дні секції конусоподібної форми був розташований вихідний отвір з діаметром розміром 1 дюйм (2,54см).

Висушені розпиленням частинки, випаровуваний розчинник і сушильний газ видаляли з камери для сушки розпиленням через вихідний отвір і направляли до циклонного сепаратору, де збирали висушені розпиленням частинки. Потім, перед розвантаженням випаровуваний розчинник і сушильний газ направляли до фільтру для видалення будь-яких частинок, що залишилися.

Для одержання висушеної розпиленням дисперсії, розпилювальний розчин подавали до форсунки при тиску приблизно 140psi і з швидкістю потоку приблизно 37г/хв. Сушильний газ (азот) надходив до камери для сушки розпиленням з швидкістю потоку приблизно 425г/хв. і при температурі на вході приблизно 111°C. Випаровуваний розчинник і сушильний газ виходили з сушарки для сушки розпиленням при температурі 45°C. Одержану тверду аморфну дисперсію збирали в циклоні.

#### Одержання за Прикладом 4

Тверду аморфну дисперсію, що містить 25мас.% сполуки Прикладу 135 ("Сполука 135") і 75мас.% HPMCAS-HG, також одержували, використовуючи "міні" сушарку для сушки розпиленням, використовуючи процедури, описані для одержання дисперсії в Прикладі 2 з наступними виключеннями. Розпилювальний розчин одержували шляхом розчинення 20мг Сполуки 135 і 60мг HPMCAS у 8г ацетону. Розпилювальний газ був азотом, що подавали до форсунки при 70°C і з швидкістю потоку приблизно 8г/хв. і висушений розпиленням розчин подавали до форсунки при кімнатній температурі і швидкості потоку 0,65мл/хв., використовуючи шприцевий насос. Фільтрувальний папір з підтримуючою сіткою закріплювали на нижньому кінці труби для збирання твердих частинок матеріалу висушеного розпиленням і забезпечення випуску азоту і випаровуваного розчину.

#### Одержання за Прикладом 5

Тверду аморфну дисперсію висушену розпиленням, що містить 25мас.% сполуки Прикладу 114 ("Сполука 114") і 75мас.% HPMCAS-HG, одержували, використовуючи способи, описані в одержанні дисперсії за Прикладом 3, з наступними виключеннями. Одержаний розпилювальний розчин містив 10,897г Сполуки 114, 32,7г HPMCAS і 579,26г ацетону. Розпилювальний розчин додавали до резервуару і герметизували, використовуючи стиснутий азот для проходження розчину через напірно-вихревий розпилювач (Schlick #2 напірна форсунка), розташований у камері для сушіння розпиленням, як описано вище для одержання за Прикладом 3.

Для одержання висушеної розпиленням дисперсії, розпилювальний розчин подавали до форсунки при тиску приблизно 150psi і з швидкістю потоку приблизно 38г/хв. Сушильний газ (азот) надходив до камери для сушки розпиленням з швидкістю потоку приблизно 425г/хв. і при температурі на вході приблизно 115°C. Випаровуваний

розчинник і сушильний газ виходили з розпилювальної сушарки при температурі 45°C. Одержану тверду аморфну дисперсію збирали в циклоні.

#### Одержання за Прикладом 6

Тверду аморфну дисперсію, що містить 25мас.% сполуки Прикладу 114 ("Сполука 135") і 75мас.% HPMCAS-HG, також одержували, використовуючи "міні" сушарку для сушки розпиленням, з використанням способів, описаних для одержання дисперсії за Прикладом 2 з наступними виключеннями. Розпилювальний розчин одержували шляхом розчинення 20мг Сполуки 114 і 60мг HPMCAS в 8г ацетону. Розпилювальний газ був азотом, що доставлявся до сопла при 70°C і швидкості потоку приблизно 8г/хв. і висушений розпиленням розчин подавали до форсунки при кімнатній температурі і швидкості потоку 0,65мл/хв. з використанням шприцевого насосу. Фільтрувальний папір з підтримуючою сіткою закріплювали на нижньому кінці труби для збирання твердих частинок матеріалу висушеного розпиленням і забезпечення випуску азоту і випаровуваного розчину.

#### Біологічні Дослідження

Придатність сполук представленого винаходу для використання як фармацевтично активних агентів в лікуванні порушень обміну речовин (таких як деталізовані в цьому документі) у тварин, зокрема, ссавців (наприклад, людей), демонструється дією сполук представленого винаходу в стандартних дослідженнях і in vitro і in vivo дослідженнях, описаних нижче. Такі дослідження також забезпечують засоби, за допомогою яких дії сполук представленого винаходу можуть бути порівняні з діями інших відомих сполук. Результати цих порівнянь є корисними для визначення рівнів дозувань. Всі сполуки, що наведені вище в розділі Прикладів були тестовані або в дослідженні інгібування Aро-В секретування або дослідженні інгібування МТР (у собак), описаному нижче і було знайдено за умов таких досліджень, що значення IC<sub>50</sub> для цих сполук менше ніж 200nM.

#### Споживання їжі

Здорових, молодих дорослих (віком від 1 до 3 років) чоловічих і жіночих особин гончаків (Marshall Farms, North Rose, New York, NY 14516), з вагою 13-19кг на початку періоду обробки, використовували як тестові об'єкти.

Тестовану сполуку одержували в вигляді порошку. Розчин для введення, одержували, використовуючи розчин Miglyol®/кремафор/вода 20/5/75 як розчинник для досліджень. Miglyol® придбаний від Condea Vista Co., Cranford, NJ. Розчин для введення одержували з вмістом активної речовини від 0,5 до 2мг/мл таким чином, щоб кожні 0,5мл вивільнювали на кг маси тіла дози від 0,25 до 1мг/кг. Після семиденного періоду акліматизації, проводили оціночні дослідження протягом періоду від чотирьох до семи днів.

Дослідження складається з трьох груп тварин, що містять 2 чоловічих і 2 жіночих особин собак в кожній групі. Для введення 0,25 0,5 або 1мг/кг тестованої сполуки, була випадково вибрана група з чотирьох тварин. В Дні від 0 до 3 або



6, кожен собака одержував дозований розчин, введений як одноразова доза в момент Часу 0 в кожний день дозування через зонд для штучного годування. Для забезпечення повної доставки дозованого розчину потім додавали 10мл води для запивання. Кожній тестованій тварині давали воду і IAMS Mini-Chunks® (The Iams Company, P.O. Box 14597, Dayton, OH) сухий корм *ad libitum* щодня протягом дослідження і приблизно через 0,5-1 години після введення дози.

Зниження споживання їжі оброблювали, зважаючи індивідуальні пакети з кормом щодня, до годування і наприкінці кожного 24-годинного періоду споживання протягом періоду акліматизації і знову протягом періоду лікування. Розходження між вагою повного пакета до годування і ваги пакета і кількості корму, що залишився наприкінці 24-годинного періоду споживання представляє собою зниження споживання їжі, що відноситься до аналізованої сполуки.

Інгібування Аро В секретування

Здатність сполук представленого винаходу, інгібувати секретування аро В може бути визначена, використовуючи наступне засноване на клітинах дослідження, що вимірює секретування аро В у HepG2 клітинах.

HepG2 клітини (ATCC, HB-8065, Manassas, VA), вирощені у середовищі Дюльбекко, модифікованого середовищем Ігла плюс 10% ембріональна бичача сироватка (ростове середовище; Gibco, Grand Island, NY) у 96-лункових культуральних планшетах у зволоженої атмосфері, що містить 5% діоксиду вуглецю, поки вони не ставали приблизно на 70% конфлюентними. Аналізовані сполуки розчиняли в 10мМ у диметил сульфоксид і (ДМСО). З цього готового розчину, початкову концентрацію дози одержували в 70% EtOH і наступних послідовних розчиненнях, зроблених у 70%EtOH з ДМСО при концентрації еквівалентній початковому розчиненню. Розчинення аналізованих сполук одержували в 100х бажаній кінцевій концентрації і додавали в потрібній кількості, для відокремлення 96-лункового культурального планшета, що містить HepG2 клітини. Через сорок годин, ростове середовище збирали і аналізували специфічним методом виявлення специфічних антитіл або антигенів за допомогою іміобілізованого на антигені або антитілі фермента (ELISA) для Аро В. Інгібітори були ідентифіковані як сполуки, що зменшують Аро В секретування в середовищі. ELISA метод для Аро В здійснювали таким чином: Поліклональне антитіло проти Аро В людини (Chemicon, Temecula, CA) розводили в співвідношенні 1:1000 у карбонат - бікарбонатному буфері (Pierce, Rockford, IL) і додавали 100мкл до кожної лунки 96-лункового планшета (NUNC Maxisorb, Rochester, NY). Після 5 годин інкубування при кімнатній температурі, розчин антитіла видаляли і лунки чотири рази промивали забуференим фосфатом сольовим розчином (PBS)/0,05%Tween® 20 (Tween® 20, що виробляється Cayman Chemical Co., Ann Arbor MI). Не визначені сайти на планшеті блокували інкубуванням лунок протягом від 1 до 1,5 годин в розчині 0,5% (м/об) альбуміну сироватки великої

рогатої худоби (BSA), 0,1% Tween® 20 у PBS. До кожної лунки додавали по сто мікролітрів (100мкл) 1:20 розведення ростового середовища з HepG2 клітин (приготованого у 0,004% Tween®% 20/1 BSA у PBS) і інкубували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Лунки аспірували і чотири рази промивали (0,05% Tween® 20 у PBS) перед додаванням 100мкл 1/1000 розведення (~5мкг/мл) вторинного антитіла, мишачого анти-людського Аро В (Chemicon, Temecula, CA). Після 2 годин інкубування при кімнатній температурі, цей розчин аспірували і лунки знову промивали 4 рази як згадувалося вище. Потім до кожної лунки додавали по сто мікролітрів (100мкл) 1:10000 розведення (у PBS/1%BSA/0,1% Tween® 20) пероксидаза-кон'югованого з афінно очищеним козячим анти-мишачим IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Bar Harbor, ME) і інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після аспірування, лунки 4 рази промивали як наведене вище і до кожної лунки додавали по 50мкл в 1 стадію Ultra TMB (тетраметилбензидин) ELISA реагенту (Pierce, Rockford, IL) і інкубували протягом 5 хвилин. Реакцію зупиняли шляхом додавання 50мкл 2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і поглинальність кожної лунки зчитували при 450нм. Відсоток інгібування розраховували, використовуючи поглинальність надосадкової рідини обробленої носієм мінус поглинальність окремого середовища як загальну кількість або 100% значення. Обчислення відсотку інгібування при кожній концентрації аналізованої сполуки виконувались за допомогою програмного забезпечення Prism від Graphpad і визначали значення IC<sub>50</sub>.

Інгібування МТР (у собак)

Це дослідження визначає здатність сполуки інгібувати перенос тригліцериду, що каталізовані МТР собаки. Це дослідження засноване на вимірі швидкості переносу <sup>14</sup>C від ліпосоми-донора до акцепторної ліпосоми (яка позначена <sup>3</sup>H).

(А). Виділення собачої печінкової мікросоми:

Собачі мікросоми спочатку виділяли з собачої печінки шляхом розморожування замороженої на льоді печінки та її промивання декілька разів за допомогою 0,25M сахарози. 50% печінковий гомогенат (м/о) готували в 0,25M сахарози. Гомогенат розводили 1:1 з 0,25M сахарози і центрифугували при швидкості 10000g при 4°C протягом 20 хвилин. Надосадкову рідину зберігали. Гранули після цього ре-суспендували в мінімальному об'ємі 0,25M сахарози і знову центрифугували при швидкості 10000g протягом 20 хвилин при 4°C. Надосадкові рідини об'єднували і центрифугували при швидкості 105000g протягом 75 хвилин при 4°C. Надосадкову рідину видаляли і зберігали одержані мікросомальні гранули. Мікросомальні гранули ре-суспендували в мінімальному об'ємі 0,25M сахарози і розводили до 3мл на грам маси печінки в 0,15M Tris - HCl, р=8,0. Одержану суспензію розподіляли у 12 пробірок і центрифугували при швидкості 105000g протягом 75 хвилин. Одержані мікросо-

мальні гранули зберігали при  $-80^{\circ}\text{C}$  до використання.

МТР виділяли розморожуванням мікросомальних гранул в пробірці і потім їх суспендували в 12мл/пробірка в охолоджених 50мл Tris - HCl, 50mM KCl, 2mM MgCl pH=7,4, і з повільним додаванням 1,2мл 0,54% розчину деоксихолату pH=7,4. Після 30-хвилинного інкубування на льоду при обережному перемішуванні, розчин центрифугували при 105000g протягом 75 хвилин при  $4^{\circ}\text{C}$ . Надосадкову рідину, що містила розчинний МТР, піддавали діалізу протягом 2-3 днів, змінюючи 5 разів буфер для аналізу (15,0mM Tris - HCl, 40mM NaCl, 1mM EDTA, 0,02%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  pH=7,4).

(В). Реагенти для дослідження МТР активності:

Ліпосомів-донорів створювали шляхом додавання 447мкм яєчного фосфатидилхоліну (68мкл/20мл), 83мкм бичачого серцевого кардіоліпіну (169мкл/20мл) і 0,91мкм  $^{14}\text{C}$ триолеїну (110кюри/моль) (20мкл/20мл). Ліпіди отримували в хлороформі і спочатку сушили в атмосфері азоту, а потім гідратували у буфері для аналізу до необхідного об'єму. Для створення ліпосомів, ліпіди піддавали дії ультразвуку протягом ~7 хвилин. Ліпіди центрифугували при швидкості 105000g протягом 2 годин і ліпосоми збирали, видаленням верхнього шару ~80% надосадкової рідини в окрему пробірку.

Акцепторні ліпосоми створювали шляхом додавання 1,33мкм яєчного фосфатидилхоліну (404мкл/40мл), 2,6мкм триолеїну (100мкл/40мл) і 0,5нМ  $^3\text{H}$ яєчного фосфатидилхоліну (50кюри/моль) (10мкл/40мл). Ліпосоми отримані в хлороформі спочатку сушили в атмосфері азоту, а потім гідратували у буфері для аналізу до необхідного об'єму. Для створення ліпосомів, ліпіди піддавали дії ультразвуку протягом ~20 хвилин. Ліпіди центрифугували при швидкості 105000g протягом 2 годин і ліпосоми збирали, видаленням верхнього шару ~80% надосадкової рідини в окрему пробірку.

(С). Дослідження інгібування переносу ліпідів МТР in vitro:

Відповідно розведений лікарський засіб або контрольні зразки у 100мкл буферу для аналізу, що містить 5% BSA додавали до реакційних пробірок, що містять буфер для аналізу, 50мкл ліпосомів-донорів, 100мкл акцепторних ліпосомів і частково очищений печінковий МТР. Пробірки струшували і інкубували на шейкері для пробірок протягом 1 години при  $37^{\circ}\text{C}$ , надаючи можливість відбуватися реакції ліпідного переносу. Ліпосомів-донорів осаджували шляхом додавання до кожної пробірки 300мкл 50% (м/о) суспензії DEAE целюлози в буфері для аналізу. Пробірки центрифугували при ~1000 обертів в хвилину до одержання гранул смоли. 400мкл надосадкової рідини переносили до сцинтиляційної віалі з сцинтиляційною рідиною і визначали значення DPM, як для  $^3\text{H}$ , так і для  $^{14}\text{C}$ . Перенос триолеїну розраховували шляхом порівняння кількості  $^{14}\text{C}$  і  $^3\text{H}$ , що залишилися в надосадковій рідині з

кількістю  $^{14}\text{C}$  і  $^3\text{H}$  у вихідних донорних і акцепторних ліпосомах, відповідно.

% Переносу триолеїну =  $\frac{([^{14}\text{C}]\text{надосадкова рідина}/[^{14}\text{C}]\text{донор}) \times ([^3\text{H}]\text{акцептор}/[^3\text{H}]\text{надосадкова рідина}) \times 100}{[^{14}\text{C}]\text{акцептор}}$

Значення  $\text{IC}_{50}$  одержували, використовуючи стандартні методики і кінетичні обчислення першого порядку.

Інгібування абсорбції жирів

В тестах використовували здорових мишей CF1 (Charles River) вагою 18-20 грам. Мишей розбивали на групи по 10 тварин в стандартні клітки і залишали для акліматизації на один тиждень до тестування. Мишей витримували на голодній дієті протягом ночі в окремій процедурній кімнаті перед тестуванням. Кожна група містила по 5 мишей.

Тестовані сполуки переважно одержували в вигляді порошку в скляній колбі. Розчин для введення (0,10 л/25г маси тіла) вводили за допомогою орального зонду і він містив емульсію Miglyol<sup>®</sup> 812 (20%), Cremaphor<sup>®</sup> (5%) і воду (75%). Спочатку до тестованої сполуки додавали прийнятний об'єм Miglyol<sup>®</sup> (придбаний у Condea Vista Co., Cranford, NJ) і колбу струшували протягом приблизно 1 хвилини. Потім додавали прийнятний об'єм Cremaphor і колбу знову струшували як попередньо. Потім додавали прийнятний об'єм води та утворювали емульсію шляхом струшування та піддавали дії ультразвуку протягом короткого періоду часу.

Рідку дієту для хом'ячка (Bioserve F0739) (об'єм дози 0,5мл/25г маси тіла) одержували шляхом додавання (для кожних 10мл необхідно) 2,5 грамів порошку рідкої дієти, 10мл води і 5 мікрокюри гліцерин- $^3\text{H}$ -триолеату (Amersham TRA191) до лабораторного блендера. Суміш знову перемішували при високій швидкості протягом приблизно 1 хвилини. Рідку дієту зберігали при  $4^{\circ}\text{C}$  до використання. Пробірки з зразками зважували (Falcon 15мл поліпропіленова конічна). Додавали три мілілітри 2,5N KOH до кожної пробірки.

Після голодування протягом ночі, кожній миші вводили (дивіться приведені вище об'єми) тестовану сполуку відразу ж після рідкої їжі. В кожне дослідження включали позитивну (відомий сильний інгібітор МТР) і негативну контрольні групи (розчинник). Однією сцинтиляційною пробіркою симулювали дозу для кожної з 30 мишей для визначення активності початкового болюсу.

Через дві години після введення дози мишей забивали шляхом інгаляції діоксиду вуглецю, брюшину розкривали і тонку кишку видаляли і поміщали в конічну пробірку з KOH. Кожну пробірку потім зважували. Пробірки, що містили кишки потім поміщали в  $75^{\circ}\text{C}$  водяну баню на 1,5-2 години. Після омилення, пробірки струшували і 200мкл сапонату поміщали в 20мл рідини сцинтиляційної посудини. Зразки знебарвлювали (протягом 30 хвилин) шляхом додавання 200мкл 30% (мас/мас) пероксиду водню. Кожний зразок нейтралізували шляхом додавання 200мкл 3N HCl. Додавали десять мілілітрів рідкої сцинтиляційної рідини Ready Safe<sup>®</sup> (Beckman) і зразки об-



раховували на сцинтиляційній системі Beckman Coulter LS 6500. Розрахунки проводили наступним чином:

маса сапонату= маса пробірки (КОН+кишки)- вага порожньої пробірки

фракція сапонату=  $0,22/\text{маса сапонату}$  (густина сапонату=1,1г/мл; тому маса аліквоти дорівнює 0,22г)

загальна DPM наповненої кишки= DPM зразок/фракція сапонату

Початковий болюс DPM розраховували шляхом усереднення кількостей з сцинтиляційними пробірками симулювання дози.

Фракцію болюсу виділяли з кишки (відсоток виділення)= загальна кількість DPM/болюс.

Відсоток виділення для кожної групи, що тестується= середній відсоток виділення для кожної миші.

Інтерпретація результатів:

Для порівняння ефективності сполук, що тестуються, розраховували ED<sub>25</sub> для інтестинальної абсорбції жирів. (Середній) відсоток виділення тригліцериду (відсоток не абсорбованого і що залишився в кишці) контрольної групи з розчинником коригували до 0% і (середній) відсоток виділення сполуки контрольної групи коригували до 100%. Ті ж самі розрахунки застосовували для значення відсотку виділення, одержаного для тестованих сполук і одержували підкоригований відсоток виділення (% виділення тестованого зразка -% виділення контрольної групи з розчинником/(% виділення позитивної контрольної групи - % виділення контрольної групи з розчинником)). Потім розраховували ED<sub>25</sub> шляхом будування графіку залежності концентрації сполуки відносно відкоригованого відсотку виділення.

Зниження рівня тригліцеридів у сироватці

Здорових самок мишей CF1 (Charles River), що важать 18-20 грамів, використовували як тестові об'єкти. Мишей розподіляли на 10 груп, яких поміщали в стандартні клітки та акліматизовували протягом одного тижня перед дослідженням. Мишей витримували на голодній дієті протягом

ночі в окремій процедурній кімнаті перед тестуванням. Кожна група обробки містила по 10 мишей.

Тестову сполуку переважно одержували в вигляді порошку в скляній колбі. Дозувальний розчин (0,250мл/25г маси тіла), що вводили перорально, складався з емульсії Miglyol® 812 (40), Cremaphor® (10%) і води (50%). Прийнятний об'єм Miglyol® (одержаний від Condea Vista Co., Cranford, NJ) спочатку додавали до тестової сполуки, та вміст пробірки струшували протягом приблизно 1 хвилини. Потім додавали прийнятний об'єм Cremaphor® та вміст пробірки знову струшували, як попередньо. Потім додавали прийнятний об'єм води та утворювали емульсію шляхом перемішування та піддавали дії ультразвуку протягом короткого періоду часу.

Після періоду голодування протягом ночі кожній миші вводили дозу (дивіться об'єми, наведені вище) тестової сполуки. Через 1 годину після введення дози кожну мишу забивали шляхом інгаляції діоксиду вуглецю та збирали кров для кількісного визначення тригліцеридів. Значення рівня сироваткових тригліцеридів кількісно оцінювали при використанні аналізу кінцевої точки (Wako Triglyceride E набір # 432-4021) на зчитувачі для планшетів Spectra Max 250 з програмним забезпеченням Softmax Pro. Усі зразки тестували в двох повторностях в подвійному екземплярі.

Для порівняння значень тригліцеридів, розраховували відсоток зміни порівняно з контролем. Середнє значення тригліцериду тестованої сполуки ділили на середнє значення тригліцериду групи розчинника, помножали на 100 і потім віднімали від 100%. Потім розраховували значення ED<sub>25</sub> шляхом будування графіку концентрації сполуки в залежності від відсотку відмінності від контролю.

Відносне значення ED<sub>25</sub> зниження тригліцериду і значення ED<sub>25</sub> для інгібування інтестинальної абсорбції жирів використовували як засіб для порівняння селективності аналізованих сполук.

