



УКРАЇНА

(19) UA (11) 90706 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 215/50 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/47

A61K 31/506

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

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

(54) АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРА PGD2 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) а200710441

(22) 23.02.2006

(24) 25.05.2010

(86) РСТ/US2006/006287, 23.02.2006

(31) 60/655,927

(32) 24.02.2005

(33) US

(46) 25.05.2010, Бюл.№ 10, 2010 р.

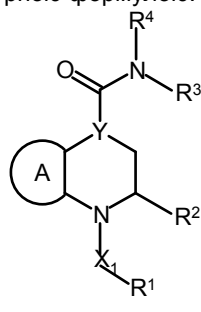
(72) ЛІТТЛ ДЖЕРЕМІ Д., US, ГХОШ ШОМІР, US,
ХАРРИСОН ШОН, US, ЕЛДЕР ЕМІ І., US, РЕНУ
КРИТЕЛЛЬ С., US, КАРСОН КЕННЕТ Г., US

(73) МІЛЛЕННІУМ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК., US

(56) WO 2004/032848 A, 22.04.2004

EP 1413306 A, 28.04.2004

(57) 1. Сполука, представлена наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де
кільце А являє собою необов'язково заміщене,
конденсоване 5-6-членне арильне або гетероари-
льне кільце;

Y являє собою >C(R^x)- або >N-;

X₁ являє собою -C(=O)-, -SO₂-, -CONR-, -C(R)₂- або CO₂-;

R¹ являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з аліфатичної, моноциклічної або біциклічної арильної, моноциклічної або біциклічної гетероарильної, моноциклічної або біциклічної неароматичної гетероциклічної або моноциклічної або біциклічної неароматичної карбоциклічної груп;

R² являє собою C₁-C₃алкільну групу, C₁-C₃галогеналкільну групу або C₃-C₆циклоалкільну групу, де C₁-C₃алкільна група, представлена R², необов'язково заміщена R⁵;

R³ являє собою водень, C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений R⁶, C₁-C₆фторалкільну групу або необов'язково заміщену групу, вибрану з C₃-C₈циклоалкільної, моноциклічної неароматичної гетероциклічної, моноциклічної арильної або моноциклічної гетероарильної груп;

R⁴ являє собою -[C(R⁷)₂]_m-B, або R³ і R⁴ можуть бути взяті разом із проміжним атомом азоту з утворенням необов'язково заміщеної моноциклічної або біциклічної гетероарильної або неароматичної гетероциклічної групи; або

R^x і R⁴ можуть бути взяті разом із проміжними атомами вуглецю та азоту з утворенням необов'язково заміщеної моноциклічної неароматичної азотовмісної гетероциклічної групи;

R⁵ являє собою -OH, -O(C₁₋₄аліфатичний радикал), -COOR' або -N(R')₂;

R⁶ являє собою -OH, -O(C₁₋₄аліфатичний радикал), -N(R')₂, -C(O)R', -COOR', -C(O)N(R')₂ або необов'язково заміщену групу, вибрану з моноциклічної циклоалкільної, моноциклічної арильної, моноцик-

(13) C2

(11) 90706

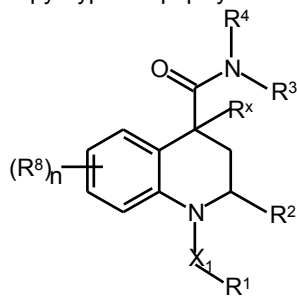
(19) UA

лічної гетероарильної або моноциклічної неароматичної гетероциклічної груп;
кожен R^7 являє собою, незалежно, водень, фтор або C_1 - C_3 алкіл;
кожен із R , R^x або R' незалежно являє собою водень або C_{1-4} аліфатичну групу, або $N(R')_2$ являє собою моноциклічну неароматичну азотовмісну гетероциклічну групу;
 n дорівнює нулю або одиниці, і
В являє собою $-H$, $-C(R^7)_3$, $-C(R^7)_2-C(R^7)$ або не-обов'язково заміщену групу, вибрану з моноциклічної або біциклічної циклоалکیلної, моноциклічної або біциклічної арильної, моноциклічної або біциклічної гетероарильної або моноциклічної або біциклічної неароматичної гетероциклічної груп,
за умови, що сполуки формули (I) є іншими, ніж сполуки, у яких X_1 являє собою $-COO-$ і R^1 являє собою етил, і кільце А заміщене а) двома групами OMe , b) двома групами Me або c) однією групою CF_3 .

2. Сполука за п. 1, де R^1 являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з моноциклічної або біциклічної арильної, моноциклічної або біциклічної гетероарильної, моноциклічної або біциклічної неароматичної гетероциклічної або моноциклічної або біциклічної неароматичної карбоциклічної груп.

3. Сполука за п. 2, де Y являє собою $>C(R^x)-$.

4. Сполука за п. 3, яка представлена наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 0 або цілому числу 1-4;

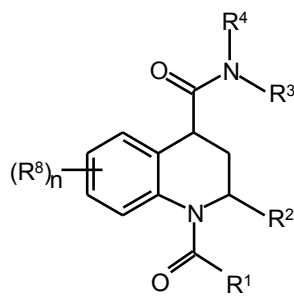
кожен R^8 незалежно являє собою галоген, $-OR^9$, $-SR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^9$, $-N(R^{10})CO_2R^{9a}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)R^9$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-SO_2R^{9a}$, $-S(O)R^{9a}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})SO_2R^{9a}$ або необов'язково заміщену групу, вибрану з C_{1-8} аліфатичної, моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної або моноциклічної неароматичної гетероциклічної груп;

кожен R^9 незалежно являє собою водень або необов'язково заміщену C_{1-6} аліфатичну групу;

кожен R^{9a} незалежно являє собою необов'язково заміщену C_{1-6} аліфатичну групу, і

кожен R^{10} незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, $-CO_2R^{9a}$, $-SO_2R^{9a}$ або $-C(O)R^9$, або $-N(R^{10})_2$ являє собою моноциклічну гетероарильну або моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу.

5. Сполука за п. 4, яка представлена наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 5, де

R^1 являє собою необов'язково заміщену моноциклічну або біциклічну арильну або гетероарильну групу, необов'язково заміщену R^{11} по будь-якому одному або декільком заміщуваним атомам вуглецю кільця;

кожен R^{11} незалежно являє собою галоген, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{12}R^{13})$, $-N(R^{13})C(O)R^{12}$, $-N(R^{13})CO_2R^{12a}$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{12}R^{13})$, $-C(O)N(R^{12}R^{13})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)N(R^{12}R^{13})$, $-C(O)R^{12}$, $-CO_2R^{12a}$, $-SO_2R^{12a}$, $-S(O)R^{12a}$, $SO_2N(R^{12}R^{13})$, $-N(R^{13})SO_2R^{12a}$, необов'язково заміщену групу, вибрану з C_{1-8} аліфатичної, моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної або моноциклічної неароматичної груп;

кожен R^{12} незалежно являє собою водень або необов'язково заміщену C_{1-6} аліфатичну групу;

кожен R^{12a} являє собою необов'язково заміщену C_{1-6} аліфатичну групу, і

кожен R^{13} незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, $-CO_2R^{12a}$, $-SO_2R^{12a}$ або $-C(O)R^{12}$, або $-N(R^{12}R^{13})$ являє собою моноциклічну гетероарильну або неароматичну гетероциклічну групу.

7. Сполука за п. 6, де

В являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалکیلну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} по одному або декільком заміщуваним атомам вуглецю, і

кожен R^{14} незалежно являє собою C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галогеналкіл, C_1 - C_4 галогеналкокси, R^{14a} , R^{14b} , $-T-R^{14a}$, $-T-R^{14b}$, $-V-T_1-R^b$, $-V-T-R^{14a}$, $-V_1-T-R^{14a}$ або $-V_1-T_1-R^{14b}$;

V являє собою $-O-$, $-N(R)-$, $-C(O)N(R)-$ або $-S(O)_2N(R)-$;

V_1 являє собою $-S(O)_2$, $-C(O)-$, $-N(R)C(O)-$ або $-N(R)SO_2-$;

T являє собою необов'язково заміщений C_1 - C_4 алкілен;

T_1 являє собою необов'язково заміщений C_2 - C_4 алкілен;

кожен R^{14a} незалежно вибраний із $-OR^{15a}$, $-SR^{15a}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-SO_2R^{15a}$, $-S(O)R^{15a}$, $-SO_2N(R^{16})_2$, необов'язково заміщеної моноциклічної арильної або гетероарильної групи або необов'язково заміщеної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи;

кожен R^{14b} незалежно вибраний із галогену, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{15}$, $-N(R^{16})CO_2R^{15a}$, $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)N(R^{16})_2$ або $-N(R^{16})SO_2R^{15a}$;

кожен R^{15} незалежно являє собою водень або C_{1-6} аліфатичну групу;

кожен R^{15a} незалежно являє собою C_{1-6} аліфатичну групу, і
кожен R^{16} незалежно вибраний із водню, C_{1-6} аліфатичної групи, $-CO_2R^{15a}$, $-SO_2R^{15}$ або $-C(O)R^{15}$, або $-N(R^{16})_2$ являє собою моноциклічну гетероарильну або моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу.

8. Сполука за п. 7, де

R^2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

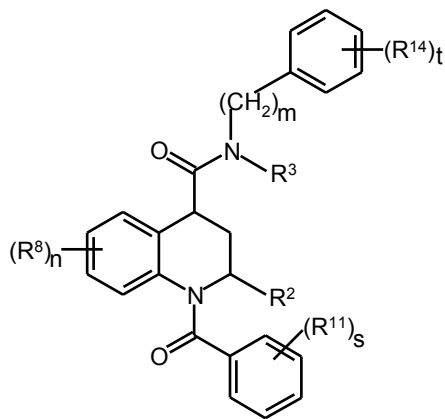
R^3 являє собою C_1 - C_4 алкілну групу, і

R^4 являє собою $-(CH_2)_m$ -B.

9. Сполука за п. 8, де R^1 являє собою феніл, піридин, піримідил, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, фураніл, тіофеніл, імідазоліл, піразоліл, піроліл, тетразоліл, індоліл, бензотріазоліл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, бензморфолініл або бензпіперазиніл, кожен з яких необов'язково заміщений R^{11} по будь-якому одному або декільком заміщуванням атомам вуглецю кільця.

10. Сполука за п. 9, де $-C(O)NR^3R^4$ і $-R^2$ знаходяться в транс-положенні один відносно одного.

11. Сполука за п. 10, яка представлена наступною структурною формулою



або її фармацевтично прийнятна сіль, де s і t незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4.

12. Сполука за п. 11, де R^8 , R^{11} і R^{14} , коли вони присутні, незалежно являють собою галоген, CO_2R^{12} , $CONR^{12}R^{13}$, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} галогеналкіл, гідроксил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, $-CN$, амін, C_{1-3} алкіламін, C_{1-3} діалкіламін, C_{1-3} гідроксіалкіл або C_{1-3} аміноалкіл.

13. Сполука за п. 5, де

R^1 являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу, заміщену T_2 - V_2 - T_3 - M - R^Y і додатково необов'язково заміщену R^{11} по будь-якому одному або декільком заміщуванням атомам вуглецю кільця;

кожен R^{11} незалежно являє собою галоген, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{12}R^{13})$, $-N(R^{13})C(O)R^{12}$, $-N(R^{13})CO_2R^{12a}$, $-N(R^{13})C(O)(R^{12}R^{13})$, $-C(O)N(R^{12}R^{13})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)N(R^{12}R^{13})$, $-C(O)R^{12}$, $-CO_2R^{12}$, $-SO_2R^{12a}$, $-S(O)R^{12a}$, $SO_2N(R^{12}R^{13})$, $-N(R^{13})SO_2R^{12a}$, необов'язково заміщену групу, вибрану з C_{1-6} аліфатичної, моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної або моноциклічної неароматичної груп,

кожен R^{12} незалежно являє собою водень або необов'язково заміщену C_{1-6} аліфатичну групу;

кожен R^{12a} являє собою необов'язково заміщену C_{1-6} аліфатичну групу, і

кожен R^{13} незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, $-CO_2R^{12a}$, $-SO_2R^{12a}$ або $-C(O)R^{12}$, або $-N(R^{12}R^{13})$ являє собою моноциклічну гетероарильну або неароматичну гетероциклічну групу;

R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)R^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-S(O)_2R^{18a}$, $-S(O)_2COR^{18}$, $-S(O)_2N(R^{19})_2$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)OR^{18}$, $-S(O)R^{18a}$, $-SR^{18}$, $-C(O)NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-CN$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, $-OC(O)N(R^{19})_2$, $-N(R^{19})_2$, $-OR^{18}$, необов'язково заміщену неароматичну гетероциклічну групу або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

M відсутній або являє собою необов'язково заміщений моноциклічний арилен, необов'язково заміщений моноциклічний неароматичний карбоциклен або необов'язково заміщений моноциклічний неароматичний гетероциклен;

V_2 відсутній або являє собою $-O$ -, $-C(O)$ -, $-N(R^{19})$ -, $-S$ -, $-S(O)$ -, $-C(O)NR^{19}$ -, $-NR^{19}C(O)$ -, $-S(O)_2NR^{19}$ -, $-NR^{19}S(O)_2$ або $-S(O)_2$;

T_2 відсутній або являє собою лінійний C_{1-10} алкілен;

T_3 являє собою лінійний C_{1-10} алкілен, за умови, що T_3 являє собою лінійний C_{2-10} алкілен, коли M відсутній і V_2 являє собою $-O$ -, $-S$ -, $-N(R^{19})$ -, $-C(O)N(R^{19})$ або $-S(O)_2N(R^{19})$ -, і R^Y являє собою $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-N(R^{19})_2$;

де T_2 і T_3 разом містять не більше ніж 10 атомів вуглецю, і де T_2 і T_3 є необов'язково і незалежно заміщеними по одному або декільком заміщуванням атомам вуглецю галогенідом, алкілом, гемдіалкілами, гемдигалогенами, галогеналкілом, алкокси, галогеналкокси, спіроциклоалкілом, необов'язково N -заміщеною азотовмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, кисневмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, аміном, алкіламіном, діалкіламіном або гідроксидом;

кожен R^{18} незалежно являє собою водень або C_{1-6} аліфатичну групу;

кожен R^{18a} незалежно являє собою C_{1-6} аліфатичну групу, і

кожен R^{19} незалежно вибраний із водню, C_{1-6} аліфатичної групи, $-CO_2R^{18}$, $-SO_2R^{18}$ або $-C(O)R^{18}$, або $-NR^{19}$ являє собою моноциклічну гетероарильну або моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу.

14. Сполука за п. 13, де T_2 і M відсутні.

15. Сполука за п. 14, де

V являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкілну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} по будь-якому одному або декільком заміщуванням атомам вуглецю кільця;

кожен R^{14} незалежно являє собою C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} галогеналкокси, R^{14a} , R^{14b} , $-T-R^{14a}$, $-T-R^{14b}$, $-V-T-R^{14a}$, $-V-T-R^{14b}$, $-V_1-T-R^{14a}$ або V_1-T-R^{14b} ;

V являє собою $-O$ -, $-N(R)$ -, $-C(O)N(R)$ або $-S(O)_2N(R)$;

V_1 являє собою $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-N(R)C(O)-$ або $-N(R)SO_2-$;

T являє собою необов'язково заміщений C_1 - C_4 алкілен;

T_1 являє собою необов'язково заміщений C_2 - C_4 алкілен;

кожен R^{14a} незалежно вибраний з $-OR^{15a}$, $-SR^{15a}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-CO_2R^{15}$, $-SO_2R^{15a}$, $-S(O)R^{15a}$, $-SO_2N(R^{16})_2$, необов'язково заміщеної моноциклічної ароматичної групи або необов'язково заміщеної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи;

кожен R^{14b} незалежно вибраний із галогену, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{15}$, $-N(R^{16})CO_2R^{15a}$ або $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)N(R^{16})_2$ або $-N(R^{16})SO_2R^{15a}$;

кожен R^{15} незалежно являє собою водень або C_1 - α ліфатичну групу;

кожен R^{15a} являє собою C_{1-6} аліфатичну групу, і кожен R^{16} незалежно вибраний із водню, C_1 - α ліфатичної групи, $-CO_2R^{15a}$, $-SO_2R^{15a}$ або $-C(O)R^{15}$, або $-N(R^{16})_2$ являє собою моноциклічну гетероарильну або моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу.

16. Сполука за п. 15, де

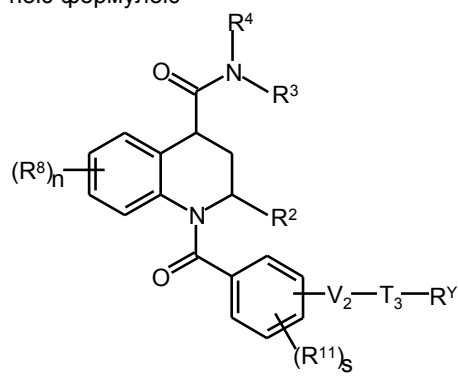
R^2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^3 являє собою C_1 - C_4 алкілну групу, і

R^4 являє собою $-(CH_2)_m$ -В.

17. Сполука за п. 16, де R^1 являє собою феніл, піридил, піримідил, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, фураніл, тiофеніл, імідазоліл, піразоліл, піроліл, тетразоліл, індоліл, бензотриазоліл, бензотiazоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, бензморфолініл або бензпіперазиніл, кожен з яких заміщений $-V_2-T_3-R^Y$ і кожен необов'язково заміщений R^{11} по будь-якому одному або декільком заміщуваним атомам вуглецю кільця.

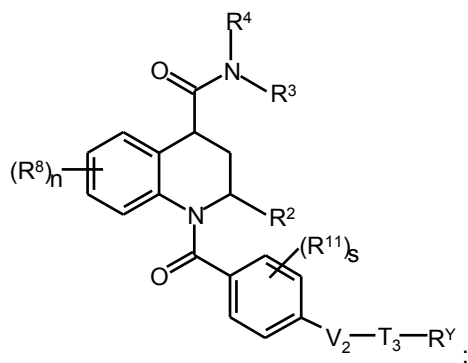
18. Сполука за п. 17, яка представлена структурною формулою



або її фармацевтично прийнятна сіль, де s дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

19. Сполуки за п. 18, де $-C(O)NR^3R^4$ і $-R^2$ знаходяться в транс-положенні один відносно одного.

20. Сполука за п. 19, яка представлена наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

21. Сполука за п. 20, де

V_2 являє собою ковалентний зв'язок або $-O-$;

T_3 являє собою лінійний C_{1-6} алкілен, необов'язково заміщений по одному або декільком заміщуваним атомам вуглецю галогенідом, алкілом, гем-дігалогенами, галогеналкілом, спіроциклоалкілом, необов'язково N -заміщеною азотовмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, кисневмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, аміном, алкіламіном, діалкіламіном або гідроксилом;

R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-S(O)_2N(R^{19})_2$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково заміщену неароматичну гетероциклічну групу, представлену R^{20} , або необов'язково заміщену гетероарильну групу, представлену R^{21} ;

кожен R^{18} незалежно являє собою H або C_1 - C_3 алкіл;

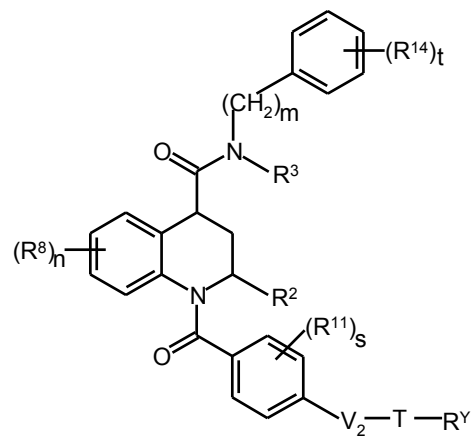
кожен R^{18a} незалежно являє собою C_1 - C_3 алкіл;

кожен R^{19} являє собою H або алкіл, або $N(R^{19})_2$ являє собою азотовмісну неароматичну гетероциклічну групу;

R^{20} являє собою необов'язково заміщений піперидиніл, оксазолідиніл, оксазолідиноніл, тiazолідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тiazолідиніл, тетрагідротіофен, морфолініл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, діоксаніл, діоксоланіл, дитіоланіл, піролідиніл, піролідиноніл, піперазиніл або піперидиніл; і

R^{21} являє собою необов'язково заміщений фураніл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, тiazоліл, тієніл або імідазоліл.

22. Сполука за п. 21, яка представлена наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де t дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

23. Сполука за п. 22, де

R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково N-заміщений тетразоліл або необов'язково N-заміщений імідазоліл, і

R^{18} і кожен R^{19} незалежно являють собою -H, метил або етил.

24. Сполука за п. 23, де R^8 , R^{11} і R^{14} , коли вони присутні, незалежно являють собою галоген, CO_2R^{12} , $CONR^{12}R^{13}$, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 галогеналкіл, гідроксил, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси, -CN, амін, C_1 - C_3 алкіламін, C_1 - C_3 діалкіламін.

25. Сполука за п. 5, де

R^1 являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу, заміщену $-V_3-R^{22}$, і де арильна або гетероарильна група, представлена R^1 , необов'язково додатково заміщена R^{11} по будь-якому одному або декільком заміщуваним атомам вуглецю;

V_3 являє собою ковалентний зв'язок, -O-, $-C(O)-$, $-N(R^{13})-$, -S-, $-S(O)-$, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, $-S(O)_2NR^{13}-$, $-NR^{13}S(O)_2-$ або $-S(O)_2-$;

кожен R^{11} незалежно являє собою галоген, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, -CN, $-NO_2$, $-N(R^{12}R^{13})$, $-N(R^{13})C(O)R^{12}$, $-N(R^{13})CO_2R^{12a}$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{12}R^{13})$, $-C(O)(R^{12}R^{13})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)N(R^{12}R^{13})$, $-C(O)R^{12}$, $-CO_2R^{12}$, $-SO_2R^{12a}$, $-S(O)R^{12a}$, $-SO_2N(R^{12}R^{13})$, $-N(R^{13})SO_2R^{12a}$ або необов'язково заміщену групу, вибрану з C_1 - δ аліфатичної, моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної або моноциклічної неароматичної груп;

кожен R^{12} незалежно являє собою водень або необов'язково заміщену C_1 - δ аліфатичну групу;

кожен R^{12a} являє собою необов'язково заміщену C_1 - δ аліфатичну групу, і

кожен R^{13} незалежно являє собою водень, C_1 - δ аліфатичну групу, $-CO_2R^{12a}$, $-SO_2R^{12a}$ або $-C(O)R^{12}$, або $-N(R^{12}R^{13})$ являє собою необов'язково заміщену моноциклічну гетероарильну або неароматичну гетероциклічну групу, і

R^{22} являє собою необов'язково заміщену моноциклічну або біциклічну неароматичну карбоциклічну або необов'язково заміщену моноциклічну або біциклічну неароматичну гетероциклічну групу.

26. Сполука за п. 25, де

V являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкілну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} по будь-якому одному або декільком заміщуваним атомам вуглецю;

кожен R^{14} незалежно являє собою C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галогеналкіл, C_1 - C_4 галогеналкокси, R^{14a} , R^{14b} , $-T-R^{14a}$, $-T-R^{14b}$, $-V-T-R^{14a}$, $-V-T-R^{14b}$, $-V_1-T-R^{14a}$ або V_1-T-R^{14b} ;

V являє собою -O-, $-N(R)-$, $-C(O)N(R)-$ або $-S(O)_2N(R)-$;

V_1 являє собою $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-N(R)C(O)-$ або $-N(R)SO_2-$;

T являє собою необов'язково заміщений C_1 - C_4 алкілен;

T_1 являє собою необов'язково заміщений C_2 - C_4 алкілен;

кожен R^{14a} незалежно вибраний з $-OR^{15a}$, $-SR^{15a}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-CO_2R^{15}$, $-SO_2R^{15a}$, $-S(O)R^{15a}$, $-SO_2N(R^{16})_2$, необов'язково заміщеної моноциклічної арильної або гетероарильної групи або необо-

в'язково заміщеної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи;

кожен R^{14b} незалежно вибраний з галогену, -OH, -SH, -CN, $-NO_2$, $-N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{15}$, $-N(R^{16})CO_2R^{15a}$, $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)N(R^{16})_2$ або $-N(R^{16})SO_2R^{15a}$;

кожен R^{15} незалежно являє собою водень або C_1 - δ аліфатичну групу;

кожен R^{15a} незалежно являє собою C_1 - δ аліфатичну групу;

кожен R^{16} незалежно вибраний із водню, C_1 - δ аліфатичної групи, $-CO_2R^{15a}$, $-SO_2R^{15a}$ або $-C(O)R^{15}$, або $-N(R^{16})_2$ являє собою моноциклічну гетероарильну або моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу.

27. Сполука за п. 26, де

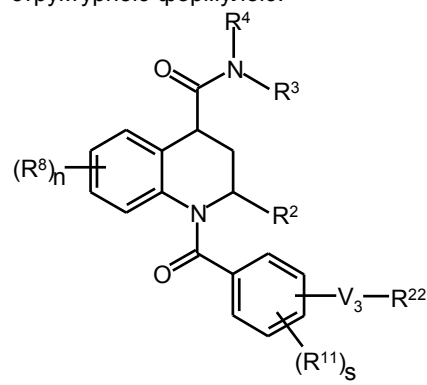
R^2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^3 являє собою C_1 - C_4 алкілну групу, і

R^4 являє собою $-(CH_2)_m-B$.

28. Сполука за п. 27, де R^{22} являє собою необов'язково заміщену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу.

29. Сполука за п. 28, яка представлена наступною структурною формулою:

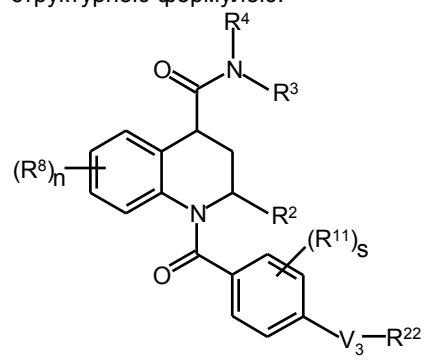


або її фармацевтично прийнятна сіль, де s дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

30. Сполука за п. 29, де $-C(O)NR^3R^4$ і $-R^2$ знаходяться в транс-положенні один відносно одного.

31. Сполука за п. 30, де R^{22} являє собою необов'язково заміщений циклогексаніл, оксазолідиніл, оксазолідиноніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тіазолідиніл, тетрагідротієніл, морфолініл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, діоксаніл, діоксоланіл, дитіоланіл, піролідиніл, піролідиноніл, піперазиніл, S,S-діоксид ізотіазолідинілу або піперидиніл.

32. Сполука за п. 31, яка представлена наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

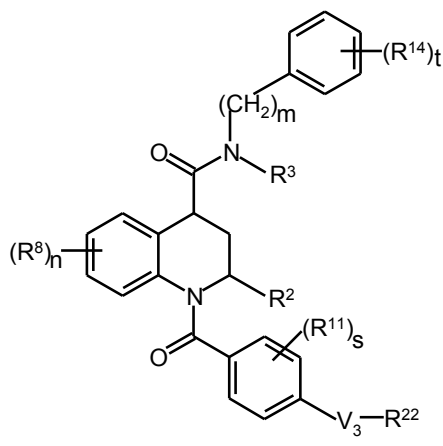
33. Сполука за п. 32, де V_3 відсутній.

34. Сполука за п. 33, де R^{22} являє собою оксазолідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, морфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, піролідініл, піролідініоніл, піперазиніл або піперидиніл, кожен з яких необов'язково заміщений по будь-якому заміщуваному атому вуглецю алкілом, галогенідом, галогеналкілом, гідроксіалкілом, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{23}$, $-OC(O)R^{23}$ або $-C(O)N(R^{23})_2$, і кожен з яких необов'язково заміщений по будь-якому заміщуваному атому азоту алкілом, галогеналкілом, гідроксіалкілом, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_qCO_2H$, $-(CH_2)_qC(O)N(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qCH(CH_3)CON(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qC(CH_3)_2CON(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qC(CH_3)_2CO_2R^{23}$ або $-(CH_2)_qCH(CH_3)CO_2R^{23}$;

q дорівнює цілому числу 1-4, і

кожен R^{23} незалежно являє собою $-H$, алкіл, галогеналкіл або гідроксіалкіл.

35. Сполука за п. 34, яка представлена наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де t дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

36. Сполука за п. 35, де R^8 , R^{11} і R^{14} , коли вони присутні, незалежно являють собою галоген, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 галогеналкіл, гідроксил, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси, $-CN$, амін, C_1 - C_3 алкіламін, C_1 - C_3 діалкіламін.

37. Сполука за п. 1, де

R^1 являє собою $T_2-V_2-T_3-M-R^Y$;

R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)R^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-S(O)_2R^{18a}$, $-S(O)_2COR^{18}$, $-S(O)_2N(R^{19})_2$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)R^{18a}$, $-SR^{18}$, $-C(O)NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-CN$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, $-OC(O)N(R^{19})_2$, $-N(R^{19})_2$, $-OR^{18}$, необов'язково заміщену неароматичну гетероциклічну групу або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

M відсутній або являє собою необов'язково заміщений моноциклічний арилен, необов'язково заміщений моноциклічний неароматичний карбоциклен або необов'язково заміщений моноциклічний неароматичний гетероциклен;

V_2 відсутній або являє собою $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^{19})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-C(O)NR^{19}$, $-NR^{19}C(O)-$, $-S(O)_2NR^{19}$, $-NR^{19}S(O)_2-$ або $-S(O)_2-$;

T_2 відсутній або являє собою лінійний C_{1-10} алкілен;

T_3 являє собою лінійний C_{1-10} алкілен, за умови, що

T_3 являє собою лінійний C_{2-10} алкілен, коли M відсутній і V_2 являє собою $-O-$, $-S-$, $-N(R^{19})-$, $-$

$C(O)N(R^{19})-$ або $-S(O)_2N(R^{19})-$, і R^Y являє собою $NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-N(R^{19})_2$;

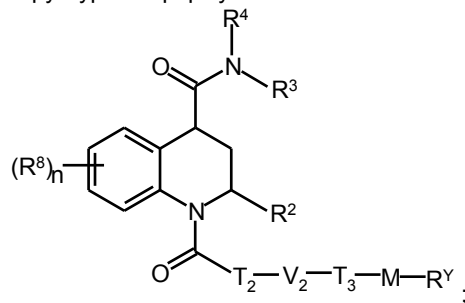
де T_2 і T_3 разом містять не більше ніж 10 атомів вуглецю, і де T_2 і T_3 необов'язково і незалежно заміщені по будь-якому одному або декільком заміщуваним атомам вуглецю галогенідом, алкілом, гем-діалкілами, гем-дигалогенами, галогеналкілом, алкокси, галогеналкокси, спіроциклоалкілом, необов'язково N -заміщеною азотовмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, кисневмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, аміном, алкіламіном, діалкіламіном або гідроксильом;

кожен R^{18} незалежно являє собою водень або C_{1-6} аліфатичну групу;

кожен R^{18a} незалежно являє собою C_{1-6} аліфатичну групу, і

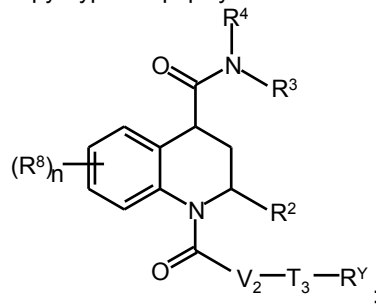
кожен R^{19} незалежно вибраний із водню, C_{1-6} аліфатичної групи, $-CO_2R^{18}$, $-SO_2R^{18}$ або $-C(O)R^{18}$, або $-N(R^{19})_2$ являє собою моноциклічну гетероарильну або моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу.

38. Сполука за п. 37, яка представлена наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

39. Сполука за п. 38, яка представлена наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

40. Сполука за п. 39, де

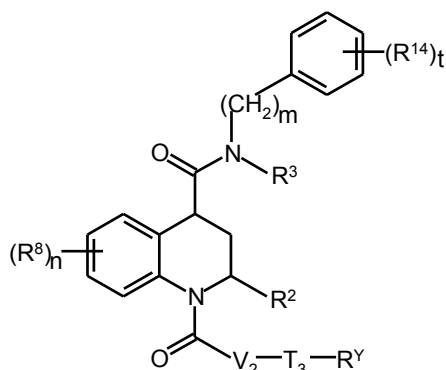
V_2 являє собою ковалентний зв'язок або $-O-$;

T_3 являє собою лінійний C_{1-6} алкілен, необов'язково заміщений по будь-якому одному або декільком заміщуваним атомам вуглецю галогенідом, алкілом, гем-діалкілами, гем-дигалогенами, галогеналкілом, спіроциклоалкілом, необов'язково N -заміщеною азотовмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, кисневмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, аміном, алкіламіном, діалкіламіном або гідроксильом;

R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-S(O)_2N(R^{19})_2$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково

заміщену неароматичну гетероциклічну групу, представлену R^{20} , або необов'язково заміщену гетероарильну групу, представлену R^{21} ; кожен R^{18} незалежно являє собою H або C_{1-3} -алкіл; кожен R^{18a} незалежно являє собою C_{1-3} -алкіл; кожен R^{19} являє собою H або C_{1-3} -алкіл, або $N(R^{19})_2$ являє собою азотовмісну неароматичну гетероциклічну групу; R^{20} являє собою необов'язково заміщений піперидиніл, оксазолідиніл, оксазолідиноніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тіазолідиніл, тетрагідротіофен, морфолініл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, діоксаніл, діоксоланіл, дітіоланіл, піролідиніл, піролідиноніл, піперазиніл або піперидиніл, і R^{21} являє собою необов'язково заміщений фураніл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, піразоліл, піридиніл, піримідил, тіазоліл, тієніл або імідазоліл.

41. Сполука за п. 40, яка представлена наступною структурною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де t дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; кожен R^{14} незалежно являє собою C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -галогеналкіл, C_{1-4} -галогеналкокси, R^{14a} , R^{14b} , $-T-R^{14a}$, $-T-R^{14b}$, $-V-T-R^b$, $-V-T-R^{14a}$, $-V_1-T-R^{14a}$ або $-V_1-R^{14b}$; V являє собою $-O-$, $-N(R)-$, $-C(O)N(R)-$ або $-S(O)_2N(R)-$; V_1 являє собою $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-N(R)C(O)-$ або $-N(R)SO_2-$; T являє собою необов'язково заміщений C_{1-4} -алкілен;

T_1 являє собою необов'язково заміщений C_{2-4} -алкілен; кожен R^{14a} незалежно вибраний з $-OR^{15a}$, $-SR^{15a}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-SO_2R^{15a}$, $-S(O)R^{15a}$, $-SO_2N(R^{16})_2$, необов'язково заміщеної моноциклічної арильної або гетероарильної групи або необов'язково заміщеної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи; кожен R^{14b} незалежно вибраний з галогену, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{15}$, $-N(R^{16})CO_2R^{15a}$, $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)N(R^{16})_2$ або $-N(R^{16})SO_2R^{15a}$; кожен R^{15} незалежно являє собою водень або C_{1-6} -аліфатичну групу; кожен R^{15a} незалежно являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу, і кожен R^{16} незалежно вибраний із водню, C_{1-6} -аліфатичної групи, $-CO_2R^{15a}$, $-SO_2R^{15a}$ або $C(O)R^{15}$, або $N(R^{16})_2$ являє собою моноциклічну гетероарильну або моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу.

42. Сполука за п. 41, де R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково N -заміщений тетразоліл або необов'язково N -заміщений імідазоліл, і R^{18} і кожен R^{19} являють собою $-H$, метил або етил.

43. Фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій або розріджувач і ефективну кількість сполуки за п. 1.

44. Спосіб лікування запального захворювання у пацієнта, в якому вводять пацієнту ефективну кількість сполуки за п. 1.

45. Спосіб за п. 44, де запальним захворюванням є атопічний дерматит, алергічний риніт, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), напади COPD або алергічна астма.

46. Спосіб за п. 45, де запальним захворюванням, розладом або симптомом є атопічний дерматит, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), напади COPD, алергічний риніт або алергічна астма.

47. Спосіб інгібування активності CRTH2 у (а) пацієнта або (б) у біологічному зразку, в якому вводять зазначеному пацієнту сполуку, представлену в п. 1, або піддають контактуванню зазначений біологічний зразок із сполукою, наведеною в п. 1.

Дана заявка вимагає пріоритет згідно 35 U.S.C. §119(e) за попередньою заявкою на патент США номер 60/655927, поданою 24 лютого 2005, озаглавленою "Антагоністи рецептора PGD_2 для лікування запальних захворювань", повний зміст якої таким чином включений в опис як посилання.

CRTH2 є сполученням із G-білком рецептором хемоатрактанту, який експресується на Th2-клітинах (Nagata et al., J. Immunol., 1999, 162, 1278-1286), еозинофілах і базофілах (Hirai et al., J. Exp. Med., 2001, 193, 255-261). Простагландин D2 (PGD_2) є природним лігандом для CRTH2 і є основним запальним медіатором, який продукують опасисті клітини. Виявлено, що активація CRTH2 під дією PGD_2 індукує міграцію та активацію Th2-

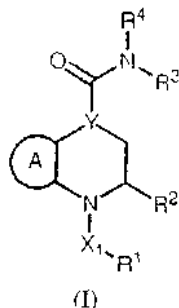
клітин (Hirai et al., J. Exp. Med. 2001, 193, 255-261; Gervais et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108, 982-988), які, у свою чергу, беруть участь у розвитку алергічної запальної реакції шляхом прямої або непрямої індукції міграції, активації, стимуляції і збільшення часу виживання ефektorних клітин, таких як еозинофіли і базофіли (Sanz et al., J. Immunol. 1998, 160, 5637-5645; Pope et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108, 594-601; Teran L. M., Clin. Exp. Allergy 1999, 29, 287-290). Роль PGD_2 в ініціації та підтримці алергічного запалення підтверджували також на мишачих моделях астми демонстрацією того, що надпродукування $PGDA$ in vivo $PGDA$ -синтазою загострює запалення дихаль-

них шляхів (Fujitani et al., J. Immunol. 2002, 168, 443-449).

Відповідно до цього, сполуки, які є модуляторами, переважно інгібіторами, взаємодії між CRTH2 і PGD₂, повинні бути корисними для лікування захворювань і розладів, які опосередковуються CRTH2, PGD₂, Th2-клітинами, еозинофілами і/або базофілами. Ці захворювання включають, але не обмежуються перерахованим, алергічні розлади, астматичні розлади і запальні розлади, такі як алергічний риніт, алергічна астма, бронхостеноз, atopічний дерматит і системні запальні розлади.

Тепер виявлено, що сполуки даного винаходу та їхні фармацевтично прийнятні композиції є ефективними як інгібітори взаємодії між CRTH2 та його природним лігандом PGD₂. Тому сполуки винаходу та їхні фармацевтичні композиції є застосовними для лікування запальних розладів і/або розладів із запальним компонентом.

Даний винахід пропонує сполуки, які є інгібіторами CRTH2 і відповідно до цього є застосовними для лікування запальних розладів і/або розладів із запальним компонентом. Сполуки даного винаходу являють собою сполуки формули I:



або їхні фармацевтично прийнятні солі, де кільце А являє собою необов'язково заміщене, конденсоване 5-6-членне арильне або гетероарильне кільце;

Y являє собою >C(R^x)- або >N-;

X₁ являє собою -C(=O)-, -SO₂-, -CONR-, -C(R)₂- або -CO₂-;

R¹ являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з аліфатичної, моноциклічної або біциклічної арильної, моноциклічної або біциклічної гетероарильної, моноциклічної або біциклічної неароматичної гетероциклічної або моноциклічної або біциклічної неароматичної карбоциклічної груп;

R² являє собою C₁-C₃алкілну групу, C₁-C₃галогеналкілну групу або C₃-C₆циклоалкілну групу, де C₁-C₃алкільна група, представлена R², необов'язково заміщена R⁵;

R³ являє собою водень, C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений R⁶, C₁-C₆фторалкілну групу або необов'язково заміщену групу, вибрану з C₃-C₆циклоалкільної, моноциклічної неароматичної гетероциклічної, моноциклічної арильної або моноциклічної гетероарильної груп;

R⁴ являє собою -[C(R⁷)₂]_m-B, або R³ і R⁴ можуть бути взяті разом із проміжним атомом азоту з утворенням необов'язково заміщеної моноциклічної або біциклічної гетероарильної або неароматичної гетероциклічної групи; або

R^x і R⁴ можуть бути взяті разом із проміжними атомами вуглецю та азоту з утворенням необов'язково заміщеної моноциклічної неароматичної азотовмісної гетероциклічної групи;

R⁵ являє собою -OH, -O(C₁₋₄аліфатичний радикал), -COOR' або N(R')₂;

R₆ являє собою -OH, -O(C₁₋₄аліфатичний радикал), -N(R')₂, -C(O)R', -COOR', C(O)N(R')₂ або необов'язково заміщену групу, вибрану з моноциклічної циклоалкільної, моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної або моноциклічної неароматичної гетероциклічної груп;

кожен R⁷ являє собою незалежно водень, фтор або C₁-C₃алкіл;

кожен із R, R^x або R' незалежно являє собою водень або C₁-C₄аліфатичну групу, або N(R')₂ являє собою моноциклічну неароматичну азотовмісну гетероциклічну групу;

m дорівнює нулю або одиниці; і

B являє собою -H, -C(R⁷)₃, -C(R⁷)₂-C(R⁷)₃ або необов'язково заміщену групу, вибрану з моноциклічної або біциклічної циклоалкільної, моноциклічної або біциклічної арильної, моноциклічної або біциклічної гетероарильної або моноциклічної або біциклічної неароматичної гетероциклічної груп.

У деяких варіантах здійснення сполуки винаходу включають сполуки формули (I), інші, ніж сполуки, у яких X₁ являє собою -COO- і R¹ являє собою етил, і кільце А заміщене а) двома групами OMe, b) двома групами Me або c) однією групою CF₃. У деяких інших варіантах здійснення сполуки винаходу включають ті сполуки, у яких X₁ є іншим, ніж -COO-.

2. Сполуки і визначення

Сполуки даного винаходу включають сполуки, описані загалом вище і додатково ілюстровані описаними тут класами, підкласами і типами. Тут будуть застосовуватися нижченаведені визначення, якщо не буде обумовлено особливо. Для цілей даного винаходу хімічні елементи ідентифікують згідно з Періодичною таблицею елементів, версією CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Крім того, загальні принципи органічної хімії описані в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, і "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March. J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

Термін "аліфатичний" або "аліфатична група", що застосовується тут, означає нормальний (тобто нерозгалужений) або розгалужений, заміщений або незаміщений вуглеводневий ланцюг, який є повністю насиченим або який містить одну або декілька ненасичених ланок або моноциклічний вуглеводень, або біциклічний вуглеводень, який є повністю насиченим або який містить одну або декілька ненасичених ланок, але який не є ароматичним (що називають тут також "карбоциклом", "циклоаліфатичним", "циклоалкілом" або "циклоалкенілом"). Наприклад, придатні аліфатичні групи включають заміщені або незаміщені, нерозгалужені, розгалужені або циклічні алкільні, алкенільні, алкінільні групи та їхні сполучення, такі як (циклоалкіл)алкіл, (циклоалкеніл)алкіл або (циклоалкіл)алкеніл. Якщо не обумовлено особливо, у різних варіантах здійснення аліфатичні групи мають

1-20, 1-15, 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4 або 1-3 атоми вуглецю.

Терміни "циклоаліфатичний", "карбоцикл", "карбоцикліл", "карбоцикло" або "карбоциклічний", що застосовуються окремо або як частина більшого залишку, стосуються насиченої або частково ненасиченої циклічної аліфатичної системи, що має від 3 до 14 членів, де аліфатична циклічна система є необов'язково заміщеною. У деяких варіантах здійснення циклоаліфатична група включає насичені циклічні системи ("циклоалкіл"), що мають від приблизно 3 до приблизно 8 членів. Циклоаліфатичні групи включають, без обмеження перерахунком, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклогептеніл, циклооктил, циклооктеніл і циклооктадієніл. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл має 3-6 атомів вуглецю. Терміни "циклоаліфатичний", "карбоцикл", "карбоцикліл", "карбоцикло" або "карбоциклічний" включають також аліфатичні кільця, які конденсовані з одним або декількома ароматичними або неароматичними кільцями, такі як декагідронафтил або тетрагідронафтил, де радикал або місце приєднання знаходиться на аліфатичному кільці.

Термін "алкокси" або "тіоалкіл", що застосовується тут, стосується алкільної групи, як раніше зазначеної, приєднаної до основного вуглецевого ланцюга через атом кисню ("алкокси") або сірки ("тіоалкіл").

Терміни "галогеналіфатичний", "галогеналкіл", "галогеналкеніл" і "галогеналкокси" стосуються аліфатичної, алкільної, алкенільної групи або алкоксигрупи, яка залежно від випадку може бути заміщена одним або декількома атомами галогену. Термін "галоген", що застосовується тут, означає F, Cl, Br або I. Якщо не обумовлено особливо, терміни "алкіл", "алкеніл" і "алкокси" включають галогеналкільні, галогеналкенільні групи і галогеналкоксигрупи, у тому числі, зокрема, зазначені групи з 1-5 атомами фтору. Як приклад терміни "C₁₋₃аліфатичний" і "C₁₋₃алкіл" включають у межах зазначеного їх діапазону трифторметильну і пентафторпентильну групи.

Термін "гетероатом" означає один або декілька атомів кисню, сірки, азоту, фосфору або кремнію (включаючи будь-яку окиснену форму азоту, сірки, фосфору або кремнію; кватернізовану форму будь-якого основного азоту або заміщений атом азоту гетероциклічного кільця, наприклад, N (як у 3,4-дигідро-2H-піролілі), NH (як у піролідінілі) або NR⁺ (як у N-заміщеному піролідінілі)).

Терміни "арил" і "ар-", що застосовуються тут окремо або як частина більшого залишку, наприклад, "аралкіл", "аралкокси" або "арилоксіалкіл", стосуються C₆-C₁₄ароматичної частини, що включає одне-три ароматичних кільця, які є необов'язково заміщеними. Переважно, арильною групою є C₆-10арильна група. Арильні групи включають, без обмеження перерахунком, феніл, нафтил і антраценіл. Термін "арил", що застосовується тут, включає також групи, в яких ароматичне кільце конденсоване з одним або декількома гетероарильними, циклоаліфатичними або гетероциклічними кільцями, де радикал або місце приєднання знаходиться на ароматичному кільці.

Необмежуючі приклади таких систем конденсованих кілець включають індоліл, ізоіндоліл, бензотієніл, бензофураніл, дибензофураніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, циноліл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, карбазоліл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, флуореніл, інданіл, фенантридиніл, тетрагідронафтил, індолініл, феноксазиніл, бензодіоксаніл і бензодіоксоліл. Арильна група може бути моно-, бі-, три- або поліциклічною, переважно моно-, бі- або трициклічною, переважніше моно- або біциклічною. Термін "арил" можна застосовувати взаємозамінюваним чином із термінами "арильна група", "арильне кільце" і "ароматичне кільце".

"Аралкільна" або "арилалкільна" група включає арильну групу, ковалентно приєднану до алкільної групи, будь-яка з яких незалежно є необов'язково заміщеною. Переважно, аралкільною групою є C₆-10арил(C₁₋₆)алкіл, що включає, без обмеження перерахунком, бензил, фенетил і нафтилметил.

Терміни "гетероарил" і "гетероар-", що застосовуються окремо або як частина більшого залишку, наприклад, гетероаралкілу або "гетероаралкокси", стосуються груп, що мають 6-14 атомів кільця, переважно 5, 6, 9 або 10 атомів кільця; що мають 6, 10 або 14 π-електронів, розподілених у циклічній структурі, і мають крім атомів вуглецю від одного до чотирьох гетероатомів. Термін "гетероатом" стосується атомів азоту, кисню або сірки і включає будь-яку окиснену форму атома азоту або сірки і будь-яку кватернізовану форму основного атома азоту. Гетероарильні групи включають, без обмеження перерахунком, тієніл, фураніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індолізиніл, пуриніл, нафтиридиніл і птеридиніл. Терміни "гетероарил" і "гетероар-", що застосовуються тут, включають також групи, в яких гетероароматичне кільце конденсоване з одним або декількома арильними, циклоаліфатичними або гетероциклічними кільцями, де радикал або місце приєднання знаходиться на гетероароматичному кільці. Приклади, що не обмежують їх, включають індоліл, ізоіндоліл, бензотієніл, бензофураніл, дибензофураніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, циноліл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 4H-хінолізиніл, карбазоліл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл і піридо[2,3-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он. Гетероарильна група може бути моно-, бі-, три- або поліциклічною, переважно моно-, бі- або трициклічною, переважніше моно- або біциклічною. Термін "гетероарил" можна застосовувати взаємозамінюваним чином із термінами "гетероарильне кільце", "гетероарильна група" або "гетероароматичний", будь-який із цих термінів включає кільця, які є необов'язково заміщеними. Термін "гетероаралкіл" стосується алкільної групи, заміщеної гетероарилом, де алкільна і гетероарильна частини незалежно є необов'язково заміщеними.

Терміни "гетероцикл", "гетероцикліл", "гетероциклічний радикал" і "гетероциклічне кільце", що застосовуються тут, якщо не обумовлено особливо

во, застосовують взаємозамінюваним чином, і вони стосуються стабільної 3-7-членної моноциклічної або 7-10-членної біциклічної гетероциклічної частини, яка є або насиченою, або частково ненасиченою і має крім атомів вуглецю один або декілька, переважно один-чотири гетероатоми, що мають значення, зазначені вище. При застосуванні із зазначенням на атом кільця гетероциклу термін "азот" включає заміщений атом азоту. Як приклад у насиченому або частково ненасиченому кільці, що має 0-3 гетероатоми, вибраних із кисню, сірки або азоту, азотом може бути N (як у 3,4-дигідро-2H-піролілі), NH (як у піролідінілі) або ^+NR (як у N-заміщеному піролідінілі).

Гетероциклічне кільце може бути приєднане до його бічної групи біля будь-якого гетероатома або атома вуглецю, що призводить до утворення стабільної структури, і будь-який із атомів кільця може бути необов'язково заміщеним. Приклади таких насичених або частково ненасичених гетероциклічних радикалів включають, без обмеження перерахуванням, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, піролідініл, піролідоніл, піперидиніл, піролініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, оксазолідиніл, піперазиніл, діоксаніл, діоксоланіл, діазепініл, оксазепініл, тіазепініл, морфолініл і хінуклідиніл. Терміни "гетероцикл", "гетероцикліл", "гетероциклічне кільце", "гетероциклічна група", "гетероциклічна частина" і "гетероциклічний радикал" застосовують тут взаємозамінюваним чином, і вони включають також групи, у яких гетероциклічне кільце конденсоване з одним або декількома арильними, гетероарильними або циклоаліфатичними кільцями, такі як індолініл, 3H-індоліл, хроманіл, фенантридиніл або тетрагідрохінолініл, де радикал або місце приєднання знаходиться на гетероциклічному кільці. Гетероциклічна група може бути моно-, бі-, три- або поліциклічною, переважно моно-, бі- або трициклічною, переважніше моно- або біциклічною. Термін "гетероцикліалкіл" стосується алкільної групи, заміщеної гетероциклілом, де алкільна і гетероциклічна частини незалежно є необов'язково заміщеними.

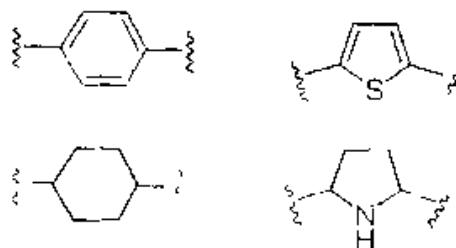
Термін "частково ненасичений", що застосовується тут, стосується циклічної частини, яка включає, принаймні, один подвійний або потрійний зв'язок між атомами кільця. Передбачається, що термін "частково ненасичений" включає кільця, що мають декілька ненасичених зв'язків, але не передбачається, що він включає арильну або гетероарильну частини, визначення яких наводяться в описі.

Термін "алкілен" стосується двовалентної алкільної групи. "Алкіленовим ланцюгом" є поліметиленова група, тобто $-(CH_2)_n$, де n є додатним цілим числом, переважно, від 1 до 6, від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або від 2 до 3. Заміщеним алкіленовим ланцюгом є поліметиленова група, в якій один або два атоми водню метилену замінені замісником. Звичайно, якщо не обумовлено особливо, придатні замісники включають замісники, описані нижче, для заміщеної аліфатичної групи.

Метиленова ланка алкіленового ланцюга може бути також необов'язково замінена функціональною групою. У деяких варіантах здійснення внут-

рішня метиленова ланка замінена функціональною групою. Приклади придатних функціональних груп зазначені тут в описі та формулі винаходу.

Терміни "арилен", "гетероциклєн" і "карбоциклєн"/"циклоалкілен" стосуються арильного, гетероарильного, неароматичного гетероциклічного або карбоциклічного/циклоалкільного кільця(лець), відповідно, у молекулі, які пов'язані з двома іншими групами в молекулі через одинарні ковалентні зв'язки від двох його атомів кільця. Приклади придатних ариленових груп включають фенілен, піролінєн, тієнілен, фуранілен, імідазолілен, триазолілен, тетразолілен, оксазолілен, ізоксазолілен, оксадіазолілен, піразолілен, піридинілен, піримідилєн, піразинілен, тіазолілен; приклади придатних моноциклічних карбоциклєнів включають циклопропілен, циклопентилєн, циклогексилєн і циклогептилєн, і приклади придатних неароматичних гетероциклєнів включають піперидинілен, піперазинілен, піролідінілін, піразолідинілен, імідазолідинілен, тетрагідрофуранілен, тетрагідротієнілен, ізоксазолідинілен, оксазолідинілен, ізотіазолідинілен, тіазолідинілен, оксатіоланілен, діоксоланілен і дитіоланілен. Як приклад структури 1,4-фенілену, 2,5-тієнілену, 1,4-циклогексилєну і 2,5-піролідініліну показані нижче:



Термін "заміщений", що застосовується тут, означає, що один або декілька атомів водню зазначеного залишку замінені, за умови, що заміщення призводить до утворення стабільної або хімічно придатної сполуки. Стабільною сполукою або хімічно придатною сполукою є сполука, у якій хімічна структура по суті не змінюється при витриманні при температурі від приблизно 80°C до приблизно +40°C за відсутності вологи або інших хімічно реакційноздатних умов протягом, принаймні, тижня, або сполука, яка зберігає свою цілісність досить довго, щоб вона була застосовною для терапевтичного або профілактичного введення пацієнту. Фраза "один або декілька замісників", що застосовується тут, стосується кількості замісників, яка дорівнює від одного до максимального числа замісників, яке є можливим на основі числа доступних місць зв'язування, за умови, що задовольняються зазначені вище умови стабільності і хімічної придатності.

Якщо не обумовлено особливо, арильна (у тому числі аралкіл, арилалкокси, арилоксиалкіл і таке інше) або гетероарильна (у тому числі гетероаралкіл і гетероарилалкокси і таке інше) група може містити один або декілька замісників і, таким чином, може бути "необов'язково заміщеною". Крім замісників, зазначених вище і тут, придатні замісники на ненасиченому атомі вуглецю арильної або гетероарильної групи включають і звичайно виб-

рані з галогену; $-R^0$; $-OR^0$; $-SR^0$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^0)_2$; $-NR^0C(O)R^0$; $-NR^0C(S)R^0$; $-NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0C(S)N(R^0)_2$; $-NR^0CO_2R^0$; $-NR^0NR^0C(O)R^0$; $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0NR^0CO_2R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-CO_2R^0$; $-C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-C(O)N(R^0)_2$; $-C(S)N(R^0)_2$; $-OC(O)N(R^0)_2$; $-OC(O)R^0$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-S(O)_2R^0$; $-S(O)_2OR^0$; $-SO_2N(R^0)_2$; $-S(O)R^0$; $-NR^0SO_2N(R^0)_2$; $-NR^0SO_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(=NH)-N(R^0)_2$; $-P(O)_2R^0$; $-PO(R^0)_2$ або $-OPO(R^0)_2$; де в кожному незалежному випадку R^0 вибраний із водню або необов'язково заміщеної групи, вибраної з C_{1-6} аліфатичної, арильної, гетероарильної, гетероциклічної або циклоаліфатичної групи, або, однак, дві незалежні групи R^0 на одному і тому ж замісникові або різних замісниках, взяті разом із проміжним атомом(ами), утворюють необов'язково заміщене 3-12-членне, насичене, частково ненасичене або повністю ненасичене моноциклічне або біциклічне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з атома азоту, кисню або сірки.

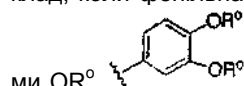
Якщо не обумовлено особливо, аліфатична або гетероаліфатична група або неароматичне гетероциклічне кільце може містити один або декілька замісників і, таким чином, може бути "необов'язково заміщеним". Крім замісників, зазначених вище і тут, придатні замісники на атомі вуглецю з насиченими зв'язками аліфатичної або гетероаліфатичної групи або неароматичного гетероциклічного кільця вибрані із замісників, перерахованих вище для атома вуглецю з ненасиченим зв'язком арильної або гетероарильної групи, і додатково включають такі замісники: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2$ (алкіл), $-NNHSO_2$ (алкіл) або $=NR^*$, де R^* незалежно вибраний із водню або необов'язково заміщеної C_{1-6} аліфатичної групи.

Крім замісників, зазначених вище і тут, необов'язкові замісники на атомі азоту неароматичного гетероциклічного кільця також включають і звичайно вибрані з R^+ , $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ або $NR^+SO_2R^+$; де R^+ являє собою водень або необов'язково заміщену групу, вибрану з C_{1-6} аліфатичної, арильної, гетероарильної, гетероциклічної або циклоаліфатичної груп, або, незважаючи на зазначені вище визначення, дві незалежні групи R^+ на одному і тому ж замісникові або різних замісниках, взяті разом із проміжним атомом(ами), утворюють необов'язково заміщене 3-12-членне, насичене, частково ненасичене або повністю ненасичене моноциклічне або біциклічне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з атома азоту, кисню або сірки.

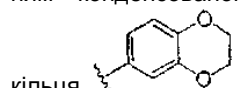
Як детально зазначено вище, у деяких варіантах здійснення дві незалежні групи R^0 (або R^+ або будь-яких інших символів, аналогічно до зазначених тут в описі та формулі винаходу) взяті разом із проміжним атомом(ами), з утворенням необов'язково заміщеного 3-12-членного насиченого, частково ненасиченого або повністю ненасиченого моноциклічного або біциклічного кільця, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з атома азоту, кисню або сірки.

Приклади кілець, які утворюються, коли дві незалежні групи R^0 (або R^+ або будь-яких інших сим-

волів, аналогічно до зазначених в описі та формулі винаходу) взяті разом з проміжним атомом(ами), включають, але не обмежуються перерахованим, наступні кільця: а) дві незалежні групи R^0 (або R^+ або будь-яких інших символів, аналогічно до зазначених тут в описі та формулі винаходу), які пов'язані з одним і тим же атомом, взяті разом із цим атомом з утворенням кільця, наприклад, $N(R^0)_2$, де дві групи R^0 взяті разом з атомом азоту з утворенням піперидин-1-ільної, піперазин-1-ільної або морфолін-4-ільної групи, і б) дві незалежні групи R^0 (або R^+ або будь-яких інших символів, аналогічно до зазначених тут в описі та формулі винаходу), які пов'язані з різними атомами, взяті разом з обома цими атомами з утворенням кільця, наприклад, коли фенільна група заміщена двома група-



ми OR^0 , ці дві групи R^0 взяті разом з атомами кисню, з якими вони пов'язані, з утворенням конденсованого 6-членного кисневмісного

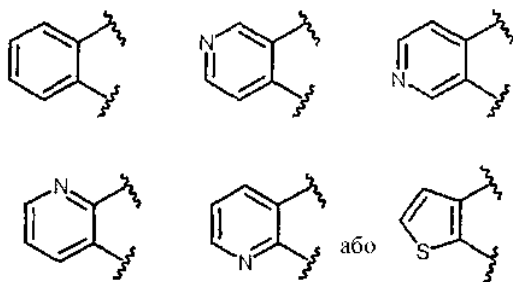


кільця. Повинно бути зрозумілим, що можуть бути утворені різні інші кільця (наприклад, спірокільця і місточкові кільця), коли дві незалежні групи R^0 (або R^+ або будь-яких інших символів, аналогічно до зазначених тут в описі та формулі винаходу) взяті разом із проміжним атомом(ами), і що мається на увазі, що приклади, детально зазначені вище, не є обмеженням.

Якщо не зазначено особливо, мається на увазі, що показані тут структури включають всі ізомерні (наприклад, енантіомерні, діастереомерні і геометричні (або конформаційні)) форми структури, наприклад, R- і S-конфігурації для кожного асиметричного центра. (Z)- і (E)-ізомери подвійного зв'язку і (Z)- і (E)-конформаційні ізомери. Отже, індивідуальні стереохімічні ізомери, а також енантіомерні, діастереомерні і геометричні (або конформаційні) суміші даних сполук знаходяться в межах обсягу винаходу. Якщо не обумовлено особливо, всі таутомерні форми сполук винаходу знаходяться в межах обсягу винаходу. Крім того, якщо не обумовлено особливо, мається також на увазі, що зазначені тут структури включають сполуки, які розрізняються тільки присутністю одного або декількох збагачених ізотопом атомів. Наприклад, сполуки, що мають зазначені вище структури, за винятком заміни водню дейтерієм або літієм або заміни вуглецю ^{13}C - або ^{14}C -збагаченим вуглецем, знаходяться в межах обсягу даного винаходу.

3. Опис сполук прикладів

Як описано загалом вище для сполук формули I, кільце A є необов'язково заміщеним, конденсованим 5-6-членим арильним або гетероарильним кільцем. У деяких варіантах здійснення кільце A являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з



Переважно, кільце А являє собою необов'язково заміщену, конденсовану фенільну групу. Загалом, придатні замісники кільця А зазначені в розділі, що описує придатні замісники арильної і гетероарильної групи. Переважно, кільце А, як зазначено загалом і в описаних вище переважних варіантах здійснення, заміщене n замісниками, представленими R^8 , де n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, переважно, 0 або 1. Кожен R^8 незалежно являє собою галоген, $-OR^9$, $-SR^9$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^9$, $-N(R^{10})CO_2R^{9a}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)R^9$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-SO_2R^{9a}$, $-S(O)R^{9a}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})SO_2R^{9a}$ або необов'язково заміщену групу, вибрану з C_{1-8} аліфатичної, моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної або моноциклічної гетероциклічної груп, де кожен R^9 незалежно являє собою водень або необов'язково заміщену C_{1-6} аліфатичну групу, кожен R^{9a} незалежно являє собою необов'язково заміщену C_{1-6} аліфатичну групу, і кожен R^{10} незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, $-CO_2R^{9a}$, $-SO_2R^{9a}$ або $-C(O)R^9$, або $N(R^{10})_2$ являє собою моноциклічну гетероарильну або моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу. Переважно, кожен R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} галогеналкіл, гідроксил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, $-NO_2$, $-CN$, амін, C_{1-3} алкіламін, C_{1-3} діалкіламін, C_{1-3} гідроксіалкіл або C_{1-3} аміноалкіл.

Як описано загалом вище для сполук формули I, Y являє собою $>C(R^x)$ - або $>N$ -, де R^x являє собою водень або C_{1-4} аліфатичну групу. Y переважно являє собою $>C(R^x)$ -. Переважніше, Y являє собою $>CH$ -.

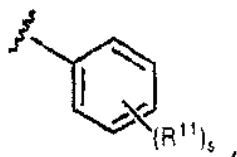
Як описано загалом вище для сполук формули I, X_1 являє собою $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-CONR-$, $C(R_2)-$ або CO_2- . Переважно, X_1 являє собою $-C(=O)-$.

Як описано загалом вище для сполук формули I, R^1 являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з аліфатичної, моноциклічної або біциклічної арильної, моноциклічної або біциклічної гетероарильної, моноциклічної або біциклічної неароматичної гетероциклічної або моноциклічної або біциклічної неароматичної карбоциклічної груп. Переважно, R^1 являє собою необов'язково заміщену моноциклічну або біциклічну арильну або гетероарильну групу. В інших переважних варіантах здійснення R^1 являє собою необов'язково заміщену групу, вибрану з фенілу, піридилу, піримідилу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, фуранілу, тіофенілу, імідазолілу, піразолілу, піролілу, тетразолілу, індолілу, бензотриазолілу, бензотіазолілу, бензімідазолілу, бензотієнілу, бензофуранілу, бензморфолінілу або бензпіперазинілу. В інших переважних варіантах

здійснення R^1 являє собою необов'язково заміщену моноциклічну неароматичну гетероциклічну або неароматичну карбоциклічну групу. У переважних варіантах здійснення R^1 являє собою необов'язково заміщену моноциклічну неароматичну гетероциклічну або неароматичну карбоциклічну групу, вибрану з циклопропілу, циклобутилу, азетидинілу, циклопенгілу, піролідінілу, циклогексилу, циклогептилу, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу або тіоморфолінілу. В інших переважних варіантах здійснення R^1 являє собою необов'язково заміщений феніл або піридил. В інших переважних варіантах здійснення R^1 являє собою необов'язково заміщений феніл.

Загалом, придатні замісники для заміщуваного атома вуглецю або азоту кільця арильної або гетероарильної групи, представленої R^1 , наведені в розділі, що описує придатні замісники для арильної або гетероарильної групи; придатні замісники для заміщуваного атома вуглецю або азоту кільця неароматичного гетероциклічного кільця в групі, представленої R^1 , наведені в розділі, що описує придатні замісники для неароматичної і етероциклічної групи, і придатні замісники для аліфатичної групи або заміщуваного атома вуглецю кільця карбоциклічної групи, представленої R^1 , наведені в розділі, що описує придатні замісники для аліфатичної групи.

У деяких варіантах здійснення R^1 заміщений одним або декількома замісниками R^{11} , де кожен R^{11} незалежно являє собою галоген, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{12}R^{13})$, $-N(R^{13})C(O)R^{12}$, $-N(R^{13})CO_2R^{12a}$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{12}R^{13})$, $-C(O)N(R^{12}R^{13})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)N(R^{12}R^{13})$, $-C(O)R^{12}$, $-CO_2R^{12}$, $-SO_2R^{12a}$, $-S(O)R^{12a}$, $SO_2N(R^{12}R^{11})$, $-N(R^{13})SO_2R^{12a}$ або необов'язково заміщену групу, вибрану з C_{1-8} аліфатичної, моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної або моноциклічної неароматичної карбоциклічної груп, де кожен R^{12} незалежно являє собою водень або необов'язково заміщену C_{1-6} аліфатичну групу, кожен R^{12a} являє собою необов'язково заміщену C_{1-6} аліфатичну групу, і кожен R^{13} незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, $-CO_2R^{12a}$, $-SO_2R^{12a}$ або $-C(O)R^{12}$, або $-N(R^{12}R^{13})$ являє собою необов'язково заміщену моноциклічну гетероарильну або неароматичну гетероциклічну групу. Переважно, кожен R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} галогеналкіл, гідроксил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, $-NO_2$, $-CN$, амін, C_{1-3} алкіламін, C_{1-3} діалкіламін, C_{1-3} гідроксіалкіл або C_{1-3} аміноалкіл. Переважніше, R^1 являє собою феніл, піридил, піримідил, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, фураніл, тіофеніл, імідазоліл, піразоліл, піроліл, тетразоліл, індоліл, бензотриазоліл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, бензморфолініл або бензпіперазиніл, причому кожен необов'язково заміщений R^{11} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця. Ще переважніше, R^1 являє собою фенільну групу, представлену наступною структурною формулою:



де s дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, переважно 0-2, переважніше 0 або 1.

В альтернативному випадку R^1 заміщений T_2 - V_2 - T_3 - M - R^Y , і R^1 є додатково необов'язково заміщеним R^{11} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю.

M відсутній або являє собою необов'язково заміщений моноциклічний арилен, необов'язково заміщений моноциклічний неароматичний карбоциклен або необов'язково заміщений моноциклічний неароматичний гетероциклен. Приклади придатних ариленових груп включають фенілен, піролілен, тієнілен, фуранілен, імідазолілен, тριαзолілен, тетразолілен, оксазолілен, ізоксазолілен, оксадіазолілен, піразолілен, піридинілен, піримідиллен, піразинілен, тіазолілен; приклади придатних моноциклічних карбоцикленів включають циклопропілен, циклопентиллен, циклогексиллен і циклогептиллен, і приклади придатних неароматичних гетероцикленів включають піперидинілен, піперазинілен, піролідинілен, піразолідинілен, імідазолідинілен, тетрагідрофуранілен, тетрагідротієнілен, ізоксазолідинілен, оксазолідинілен, ізотіазолідинілен, тіазолідинілен, оксатіоланілен, діоксоланілен і дитіоланілен. Фенілен, [2,5]тієнілен і [2,5]фуранілен є переважними ариленовими групами. Придатні замісники для арилену представлені в розділі, що описує замісники арильної і гетероарильної групи, і придатні замісники для неароматичного гетероциклену і карбоциклену описані в розділах, що представляють придатні замісники для неароматичної гетероциклічної групи та аліфатичної групи, відповідно. Переважні замісники для заміщуваного атома вуглецю ароматичного кільця в групі, представленій M , і заміщуваного атома вуглецю кільця або атома азоту кільця в неароматичному кільці, представленому M , є такими самими, як описані вище для арильної або гетероарильної групи.

V_2 відсутній або являє собою $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^{19})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-C(O)NR^{19}$, $-NR^{19}C(O)-$, $-S(O)_2NR^{19}$, $-NR^{19}S(O)_2$ або $-S(O)_2$. Переважно, V_2 відсутній або являє собою $-O-$.

R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)R^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-S(O)_2R^{18a}$, $-S(O)_2COR^{18a}$, $-S(O)_2N(R^{19})_2$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-S(O)_2OR^{18}$, $-S(O)OR^{18}$, $-S(O)R^{18a}$, $-SR^{18}$, $-C(O)NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-CN$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, $-OC(O)NR^{19}_2$, $-N(R^{19})_2$, $-OR^{18}$, необов'язково заміщену неароматичну гетероциклічну групу або необов'язково заміщену гетероарильну групу. Придатними замісниками для неароматичної гетероциклічної групи і гетероарильної групи, представлені R^Y , є замісники, зазначені в наведеному нижче розділі, що описує придатні замісники для гетероциклічної групи і гетероарильної групи, відповідно. Переважно, R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-$

$NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-S(O)_2N(R^{19})_2$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково заміщену неароматичну гетероциклічну групу, представлену R^{20} , або необов'язково заміщену гетероарильну групу, представлену R^{21} . Переважніше, R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково N -заміщений тетразолілен або необов'язково N -заміщений імідазолілен.

Кожен R^{18} незалежно являє собою водень або C_{1-6} аліфатичну групу. Переважно, кожен R^{18} незалежно являє собою H або C_{1-3} алкіл. Переважніше, R^{18} являє собою H , метил або етил.

Кожен R^{18a} незалежно являє собою C_{1-6} аліфатичну групу. Переважно, кожен R^{18a} незалежно являє собою H або C_{1-3} алкіл. Переважніше, R^{18a} являє собою H , метил або етил.

Кожен R^{19} незалежно вибраний із водню, C_{1-6} аліфатичної групи, $-CO_2R^{18}$, $-SO_2R^{18}$ або $C(O)R^{18}$, або NR^{19} являє собою моноциклічну гетероарильну або моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу. Переважно, кожен R^{19} являє собою H або C_{1-3} алкіл, або $N(R^{19})_2$ являє собою азотовмісну неароматичну гетероциклічну групу. Переважніше, R^{19} являє собою H , метил або етил.

R^{20} являє собою необов'язково заміщений піперидинілен, оксазолідинілен, оксазолідинілен, тіазолідинілен, тетрагідрофуранілен, тетрагідропіранілен, тіазолідинілен, тетрагідротієнілен, морфолінілен, тіоморфолінілен, імідазолідинілен, імідазолідинілен, діоксанілен, діоксоланілен, дитіоланілен, піролідинілен, піролідинілен, піперазинілен або піперидинілен. R^{21} являє собою необов'язково заміщений фуранілен, тетразолілен, оксазолілен, ізоксазолілен, оксадіазолілен, піролілен, піразолілен, піридинілен, піримідинілен, тіазолілен, тієнілен або імідазолілен.

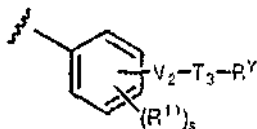
T_2 відсутній або являє собою лінійний C_{1-10} алкілен і T_3 являє собою лінійний C_{1-10} алкілен, де T_2 і T_3 разом містять не більше ніж 10 атомів вуглецю, за умови, що T_3 являє собою лінійний C_{2-10} алкілен, коли M відсутній і V_2 являє собою $-O-$, $-S-$, $-N(R^{19})-$, $-C(O)N(R^{19})-$ або $-S(O)_2N(R^{19})-$, і R^Y являє собою $NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-N(R^{19})_2$. T_2 і T_3 є необов'язково і незалежно заміщеними за одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю галогенідом, алкілом, гем-діалкілами, гем-дигалогенами, галогеналкілом, алкокси, галогеналкокси, спіроциклоалкілом, необов'язково N -заміщеною азотовмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, кисневмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, аміном, алкіламіном, діалкіламіном або гідроксилом. T_2 переважно відсутній. Переважно, T_3 являє собою лінійний C_{1-6} алкілен, необов'язково заміщений за одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю галогенідом, алкілом, гем-діалкілами, гем-дигалогенами, галогеналкілом, спіроциклоалкілом, необов'язково N -заміщеною азотовмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, кисневмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, аміном, алкіламіном, діалкіламіном або гідроксилом.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу, заміщену T_2 - V_2 - T_3 - M - R^Y і додатково необов'язково

заміщену R^{11} за одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю.

Переважно, R^1 являє собою феніл, піридил, піримідил, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, фураніл, тiофеніл, імідазоліл, піразоліл, піроліл, тетразоліл, індоліл, бензотриазоліл, бензотiazоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, бензморфолініл або бензпіперазиніл, кожен з яких заміщений $V_2-T_3-R^Y$, і кожен необов'язково заміщений R^{11} за одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця.

Переважніше, R^1 являє собою фенільну групу, представлену наступною структурною формулою:

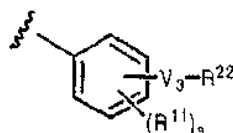


де $V_2-T_3-R^Y$ переважно знаходиться в положенні до частини X_1 , що зазначається в сполуках формули I.

В іншому альтернативному випадку R^1 заміщений V_3-R^{22} і необов'язково додатково заміщений R^{11} за одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця. V_3 являє собою ковалентний зв'язок, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^{13})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, $-S(O)_2NR^{13}-$, $-NR^{13}S(O)_2-$ або $-S(O)_2-$. Переважно, V_3 являє собою ковалентний зв'язок або $-O-$. R^{22} являє собою необов'язково заміщену моноциклічну або біциклічну неароматичну карбоциклічну або необов'язково заміщену моноциклічну або біциклічну неароматичну гетероциклічну групу. Переважно, R^{22} являє собою необов'язково заміщену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу. Переважніше, R^{22} являє собою необов'язково заміщений циклогексаніл, оксазолідиноіл, тiazолідиноіл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тiazолідиноіл, тетрагідротієніл, морфолініл, тіоморфолініл, імідазолідиноіл, імідазолідиноіл, діоксаніл, діоксоланіл, дитіоланіл, піролідіноіл, піролідіноіл, піперазиніл, S,S-діоксид ізотiazолідиноїлу або піперидиніл. Ще переважніше, R^{22} являє собою оксазолідиноіл, тiazолідиноіл, тетрагідрофураніл, морфолініл, імідазолідиноіл, імідазолідиноіл, піролідіноіл, піролідіноіл, піперазиніл або піперидиніл. Придатні замісники для неароматичної карбоциклічної групи і неароматичної гетероциклічної групи, представлені R^{22} , є такими, як зазначено нижче для аліфатичних і неароматичних гетероциклічних груп, відповідно. Переважними замісниками біля заміщуваного атома вуглецю кільця неароматичного карбоциклічного кільця або заміщуваного атома вуглецю неароматичної гетероциклічної групи, представлені R^{22} , є алкіл, галогенід, галогеналкіл, гідроксіалкіл, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{23}$, $-OC(O)R^{23}$ або $C(O)NR^{23}_2$. Переважними замісниками біля заміщуваного атома азоту кільця неароматичної гетероциклічної групи, представлені R^{22} , є алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_qCO_2H$, $-(CH_2)_qC(O)N(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qCH(CH_3)CON(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qC(CH_3)_2CON(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qC(CH_3)_2CO_2R^{23}$ або $-(CH_2)_qCH(CH_3)CO_2R^{23}$, де q дорівнює цілому числу

1-4 і кожен R^{23} незалежно являє собою H, алкіл, галогеналкіл або гідроксіалкіл.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу, заміщену V_3-R^{22} , причому моноциклічна арильна або гетероарильна група, представлена R^1 , необов'язково додатково заміщена R^{11} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю. Переважно, R^1 являє собою фенільну групу, представлену наступною структурною формулою:



де $-V_3-R^{22}$ переважно знаходиться в пароположенні до частини X_1 , що зазначається в сполуках формули I.

Ще в одному альтернативному випадку R^1 являє собою заміщену або незаміщену аліфатичну групу. Переважно, R^1 являє собою $T_2-V_2-T_3-M-R^Y$. Переважніше, R^1 являє собою $-V_2-T_3-R^Y$.

Як описано загалом вище, R^2 являє собою C_1 - C_3 алкільну групу, C_1 - C_3 галогеналкільну групу або C_3 - C_6 циклоалкільну групу. C_1 - C_3 алкільна група, представлена R^2 , необов'язково заміщена R^5 . Переважно, R^2 являє собою C_1 -алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл.

Як описано загалом вище, R^3 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений R^6 , C_1 - C_6 фторалкіл або необов'язково заміщену групу, вибрану з C_3 - C_8 циклоалкілу, моноциклічної неароматичної гетероциклічної, моноциклічної арильної або моноциклічної гетероарильної груп. Придатними замісниками для моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи і моноциклічної арильної або гетероарильної групи, представлені R^3 , є замісники, представлені в розділі, що описує придатні замісники для арильної або гетероарильної групи і неароматичної гетероциклічної групи, відповідно. Переважно, R^3 являє собою C_{1-4} -алкільну групу.

Як описано загалом вище, R^4 являє собою $-[C(R^7)_2]_m-B$ або R^3 і R^4 можуть бути взяті разом із проміжним атомом азоту, з утворенням необов'язково заміщеної моноциклічної або біциклічної гетероарильної або неароматичної гетероциклічної групи, або R^x і R^4 можуть бути взяті разом із проміжними атомами вуглецю та азоту з утворенням необов'язково заміщеної моноциклічної неароматичної азотовмісної гетероциклічної групи. В іншому альтернативному випадку R^4 являє собою $(CH_2)_m-B$.

R^5 являє собою $-OH$, $-O(C_{1-4}$ аліфатичний радикал), $COOR'$ або $-N(R')_2$.

R^6 являє собою $-OH$, $-O(C_{1-4}$ аліфатичний радикал), $-N(R')_2$, $-C(O)R'$, $-COOR'$, $-C(O)N(R')_2$ або необов'язково заміщену групу, вибрану з моноциклічної циклоалкільної, моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної або моноциклічної неароматичної гетероциклічної груп. Придатними замісниками для моноциклічної циклоалкільної групи, моноциклічної неароматичної гетероциклічної

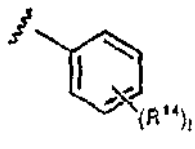
ної групи, моноциклічної арильної групи і моноциклічної гетероарильної групи, представленої R^6 , є замісники, представлені в розділі, що описує придатні замісники для аліфатичної групи, неароматичної гетероциклічної групи, арильної групи і гетероарильної групи, відповідно.

Кожен R^7 являє собою, незалежно, водень, фтор або C_1 - C_3 алкіл. Переважно, R^7 являє собою водень або метил, переважніше водень.

Кожен з R , R^x або R' незалежно являє собою водень або C_1 - C_4 аліфатичну групу, або $N(R')_2$ являє собою моноциклічну неароматичну азотовмісну гетероциклічну групу.

m дорівнює нулю або одиниці.

V являє собою $-H$, $-C(R^7)_3$, $-C(R^7)_2-C(R^7)_3$, неонов'язково заміщену групу, вибрану з моноциклічної або біциклічної циклоалкільної, моноциклічної або біциклічної арильної, моноциклічної або біциклічної гетероарильної або моноциклічної або біциклічної неароматичної гетероциклічної груп. Придатними замісниками для цих груп є замісники, представлені в розділі, що описує придатні замісники для моноциклічної або біциклічної циклоалкільної групи, моноциклічної або біциклічної арильної групи, моноциклічної або біциклічної гетероарильної групи і моноциклічної або біциклічної неароматичної гетероциклічної групи. Переважним замісником для заміщуваного атома вуглецю кільця групи, представленої V , є R^{14} . Переважно, V являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкільну групу, причому кожна неонов'язково заміщена R^{14} за одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця. Переважніше, V являє собою фенільну групу, представлену наступною структурною формулою:



де t дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, переважно 0-2 і переважніше 0-1.

Кожен R^{14} незалежно являє собою C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галогеналкіл, C_1 - C_4 галогеналкокси, R^{14a} , R^{14b} , $-T-R^{14a}$, $-T-R^{14b}$, $-V-T_1-R^b$, $-V-T-R^{14a}$, $-V_1-T-R^{14a}$ або $V_1-T_1-R^{14b}$. Переважно, кожен R^{14} незалежно являє собою галоген, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 галогеналкіл, гідроксил, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси, $-NO_2$, $-CN$, амін, C_1 - C_3 алкіламін, C_1 - C_3 діалкіламін, C_1 - C_3 гідроксіалкіл або C_1 - C_3 аміноалкіл, R^{14} незалежно являє собою галоген, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 галогеналкіл, гідроксил, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси, $-NO_2$, $-CN$, амін, C_1 - C_3 алкіламін, C_1 - C_3 діалкіламін, C_1 - C_3 гідроксіалкіл або C_1 - C_3 аміноалкіл.

V являє собою $-O-$, $-N(R)-$, $-C(O)N(R)-$ або $-S(O)_2N(R)-$.

V_1 являє собою $-S(O)_2$, $-C(O)-$, $-N(R)C(O)-$ або $-N(R)SO_2-$.

T являє собою неонов'язково заміщений C_1 - C_4 алкілен. Приклади придатних замісників для алкіленової групи, представленої T , включають

галогенід, алкіл, гем-діалкіли, гем-дигалогени, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси, спіроциклоалкіл, неонов'язково N -заміщену азотовмісну спіро-неароматичну гетероциклічну групу, кисневмісну спіро-неароматичну гетероциклічну групу, амін, алкіламін, діалкіламін або гідроксил.

T_1 являє собою неонов'язково заміщений C_2 - C_4 алкілен. Приклади придатних замісників для алкіленової групи, представленої T_1 , включають галогенід, алкіл, гем-діалкіли, гем-дигалогени, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси, спіроциклоалкіл, неонов'язково N -заміщену азотовмісну спіро-неароматичну гетероциклічну групу, кисневмісну спіро-неароматичну гетероциклічну групу, амін, алкіламін, діалкіламін або гідроксил.

Кожен R^{14a} незалежно вибраний з $-OR^{15a}$, $-SR^{15a}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-SO_2R^{15a}$, $-S(O)R^{15a}$, $-SO_2N(R^{16})_2$, неонов'язково заміщеної моноциклічної арильної або гетероарильної групи або неонов'язково заміщеної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи. Придатними замісниками для моноциклічної арильної або гетероарильної групи і моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи, представленої R^{14a} , є замісники, представлені в наведеному нижче розділі, що описує придатні замісники для арильної, гетероарильної і неароматичної гетероциклічної груп, відповідно.

Кожен із R^{14b} незалежно вибраний із галогену, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{15}$, $-N(R^{16})CO_2R^{15a}$, $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)N(R^{16})_2$ або $-N(R^{16})SO_2R^{15a}$.

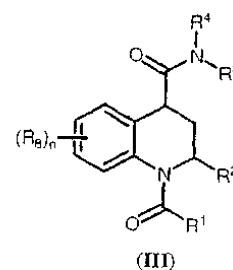
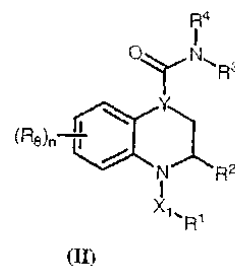
Кожен R^{15} незалежно являє собою водень або C_1 - C_6 аліфатичну групу.

Кожен R^{15a} незалежно являє собою C_1 - C_6 аліфатичну групу.

Кожен R^{16} незалежно вибраний із водню, C_1 - C_6 аліфатичної групи, $-CO_2R^{15a}$, $-SO_2R^{15a}$ або $-C(O)R^{15}$, або $N(R^{16})_2$ являє собою моноциклічну гетероарильну або моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу.

У переважному варіанті здійснення сполук формули (I) R^1 являє собою неонов'язково заміщену групу, вибрану з моноциклічної або біциклічної арильної, моноциклічної або біциклічної гетероарильної, моноциклічної або біциклічної неароматичної гетероциклічної або моноциклічної або біциклічної неароматичної карбоциклічної груп, і Y являє собою $>C(R^x)-$.

В іншому переважному варіанті здійснення сполука винаходу представлена структурною формулою (II) або (III):



Значення і переважні значення для символів у структурних формулах (II) і (III) є значеннями, опи-

В являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця; і

значення і переважні значення для R^Y , M , V_2 , T_2 , T_3 , R^{11} , R^{14} та інших символів у структурних формулах (II) і (III) є значеннями, описаними вище для структурної формули (I). M і T_2 переважно відсутні.

У шостому переважному варіанті здійснення сполука винаходу представлена структурною формулою (II) або (III), де:

R^1 являє собою моноциклічну або біциклічну арильну або гетероарильну групу, заміщену T_2 - V_2 - T_3 - M - R^Y і додатково необов'язково заміщену R^{11} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця. Переважно, R^1 являє собою феніл, піридил, піримідил, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, фураніл, тіофеніл, імідазоліл, піразоліл, піроліл, тетразоліл, індоліл, бензотриазоліл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, бензморфолініл або бензпіперазиніл, кожен з яких заміщений T_2 - V_2 - T_3 - M - R^Y і кожен необов'язково заміщений R^{11} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця;

R^2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^3 являє собою C_1 - C_4 алкільну групу;

R^4 являє собою $-(CH_2)_m$ -B;

В являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} за будь-яким одним або декількома атомами вуглецю кільця; і

значення і переважні значення для m , R^Y , M , V_2 , T_2 , T_3 , R^{11} , R^{14} та інших символів у структурних формулах (II) і (III) є значеннями, описаними для структурної формули (I). M і T_2 переважно відсутні.

У сьомому переважному варіанті здійснення сполука винаходу представлена структурною формулою (II) або (III), де:

R^1 являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу, заміщену V_3 - R^{22} . Арильна або гетероарильна група, представлена R^1 , необов'язково додатково заміщена R^{11} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця;

значення і переважні значення для V_3 , R^{11} , R^{22} та інших символів у структурних формулах (II) і (III) є значеннями, описаними вище для структурної формули (I).

У восьмому переважному варіанті здійснення сполука винаходу представлена структурною формулою (II) або (III), де:

R^1 являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу, заміщену V_3 - R^{22} . Арильна або гетероарильна група, представлена R^1 , необов'язково додатково заміщена R^{11} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця;

В являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} за будь-яким одним або декількома атомами вуглецю кільця; і

значення і переважні значення для V_3 , R^{11} , R^{14} , R^{22} та інших символів у структурних формулах (II) і (III) є значеннями, описаними вище для структурної формули (I).

У дев'ятому переважному варіанті здійснення сполука винаходу представлена структурною формулою (II) або (III), де:

R^1 являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу, заміщену V_3 - R^{22} . Арильна або гетероарильна група, представлена R^1 , необов'язково додатково заміщена R^{11} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця;

R^2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^3 являє собою C_1 - C_4 алкільну групу;

R^4 являє собою $-(CH_2)_m$ -B;

В являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} за будь-яким одним або декількома атомами вуглецю кільця; і

значення і переважні значення для m , V_3 , R^{11} , R^{14} , R^{22} та інших символів у структурних формулах (II) і (III) є значеннями, описаними для структурної формули (I).

У десятому переважному варіанті здійснення сполука винаходу представлена структурною формулою (II) або (III), де:

R^1 являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу, заміщену V_3 - R^{22} . Арильна або гетероарильна група, представлена R^1 , необов'язково додатково заміщена R^{11} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця;

R^2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^3 являє собою C_1 - C_4 алкільну групу;

R^4 являє собою $-(CH_2)_m$ -B;

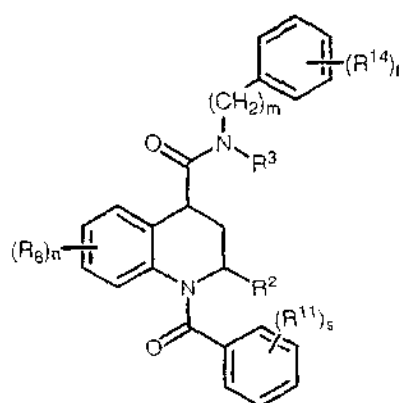
R^{22} являє собою необов'язково заміщену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу;

В являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} за будь-яким одним або декількома атомами вуглецю кільця; і

значення і переважні значення для m , V_3 , R^{11} , R^{14} та інших символів у структурних формулах (II) і (III) є значеннями, описаними для структурної формули (I).

У переважних варіантах здійснення від першого до десятого, описаних щойно вище, Y у структурній формулі (II) переважно являє собою $>C(R^X)-$.

В іншому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (IV):



(IV)

Значення і переважні значення для символів у структурній формулі (IV) є значеннями, описаними вище для структурної формули (I).

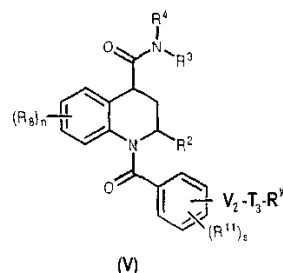
В одинадцятому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (IV), де

R^2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

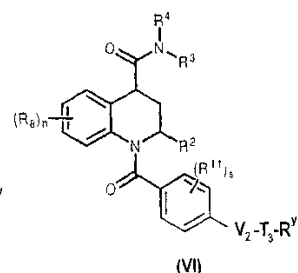
R^3 являє собою C_1 - C_4 алкільну групу, і

значення і переважні значення для інших символів у структурній формулі (IV) є значеннями, описаними для структурної формули (I).

В іншому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (V) або (VI):



(V)



(VI)

Значення і переважні значення для символів у структурних формулах (V) і (VI) є значеннями, описаними вище для структурної формули (I).

У дванадцятому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (V) або (VI), де R^2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл; R^3 являє собою C_1 - C_4 алкільну групу; R^4 являє собою $-(CH_2)_m-B$; В являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} за будь-яким одним або декількома атомами вуглецю кільця; і значення і переважні значення для m , R^{14} та інших символів у структурних формулах (V) і (VI) є значеннями, описаними для структурної формули (I).

У тринадцятому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (V) або (VI), де:

R^2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^3 являє собою C_1 - C_4 алкільну групу;

R^4 являє собою $-(CH_2)_m-B$;

В являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{11} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця;

V_2 являє собою ковалентний зв'язок або $-O-$;

T_3 являє собою лінійний C_{1-6} алкілен, необов'язково заміщений за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю, галогенідом, алкілом, гем-діалкілом, гем-дигалогеном, галогеналкілом, спіроциклоалкілом, необов'язково N-заміщеною азотовмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, кисневмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, аміном, алкіламіном, діалкіламіном або гідроксилком;

R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-S(O)_2N(R^{19})_2$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково заміщену неароматичну гетероциклічну групу, представлену R^{20} , або необов'язково заміщену гетероарильну групу, представлену R^{21} . Переважно, R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково N-заміщений тетразоліл або необов'язково N-заміщений імідазоліл;

кожен R^{18} незалежно являє собою H або C_1 - C_3 алкіл. Переважно, кожен R^{18} незалежно являє собою H, метил або етил;

кожен R^{18a} незалежно являє собою C_1 - C_3 алкіл. Переважно, кожен R^{18a} являє собою метил або етил;

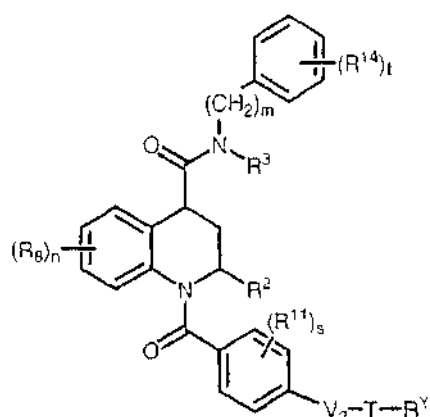
кожен R^{19} являє собою H або алкіл, або N^{19}_2 являє собою азотовмісну неароматичну гетероциклічну групу. Переважно, кожен R^{19} являє собою H, метил або етил;

R^{20} являє собою необов'язково заміщений піперидиноніл, оксазолідиніл, оксазолідиноніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тіазолідиніл, тетрагідротіофен, морфолініл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, діоксаніл, діоксоланіл, дитіоланіл, піролідініл, піролідіноніл, піперазиніл або піперидиніл;

R^{21} являє собою необов'язково заміщений фураніл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, тіазоліл, тієніл або імідазоліл, і

значення і переважні значення для m , R^{14} та інших символів у структурних формулах (V) і (VI) є значеннями, описаними вище для структурної формули (I).

Ще в одному переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (VII):



(VII)

Значення і переважні значення для символів у структурній формулі (VII) є символами, описаними вище для структурної формули (I).

У чотирнадцятому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (VII), де:

R^2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^3 являє собою C_1 - C_4 алкільну групу;

V_2 являє собою ковалентний зв'язок або -O-;

T_3 являє собою лінійний C_{1-6} алкілен, необов'язково заміщений за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю галогенідом, алкілом, гем-діалкілом, гем-дигалогеном, галогеналкілом, спіроциклоалкілом, необов'язково N-заміщеною азотовмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, кисневмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, аміном, алкіламіном, діалкіламіном або гідроксилом;

R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-S(O)_2N(R^{19})_2$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково заміщену неароматичну гетероциклічну групу, представлену R^{20} , або необов'язково заміщену гетероарильну групу, представлену R^{21} . Переважно, R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково N-заміщений тетразоліл або необов'язково N-заміщений імідазоліл;

кожен R^{18} незалежно являє собою H або C_1 - C_3 алкіл. Переважно, кожен R^{18} являє собою H, метил або етил;

кожен R^{18a} незалежно являє собою C_1 - C_3 алкіл. Переважно, кожен R^{18a} незалежно являє собою метил або етил;

кожен R^{19} являє собою H або алкіл, або $N(R^{19})_2$ являє собою азотовмісну неароматичну гетероциклічну групу. Переважно, кожен R^{19} незалежно являє собою H, метил або етил;

R^{20} являє собою необов'язково заміщений піперидиноніл, оксазолідиніл, оксазолідиноніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тіазолідиніл, тетрагідротіофен, морфолініл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, діоксаніл, діоксоланіл, дитіоланіл, піролідиніл, піролідіноніл, піперазиніл або піперидиніл;

R^{21} являє собою необов'язково заміщений фураніл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіа-

золіл, піроліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, тіазоліл, тієніл або імідазоліл, і

значення і переважні значення для інших символів у структурних формулах (V) і (VI) є значеннями, описаними вище для структурної формули (I).

У п'ятнадцятому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (VII), де:

R^2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^3 являє собою C_1 - C_4 алкільну групу;

V_2 являє собою ковалентний зв'язок або -O-;

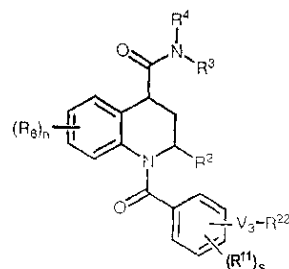
T_3 являє собою лінійний C_{1-6} алкілен, необов'язково заміщений за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю галогенідом, алкілом, гем-діалкілом, гем-дигалогеном, галогеналкілом, спіроциклоалкілом, необов'язково N-заміщеною азотовмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, кисневмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, аміном, алкіламіном, діалкіламіном або гідроксилом;

R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково N-заміщений тетразоліл або необов'язково N-заміщений імідазоліл;

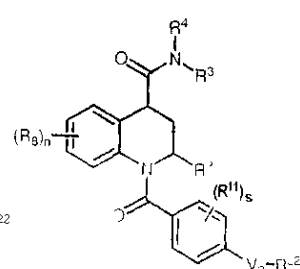
R^{18} і кожен R^{19} незалежно являють собою H, метил або етил, і

значення і переважні значення для інших символів у структурних формулах (V) і (VI) є значеннями, описаними вище для структурної формули (I).

В іншому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (VIII) або (IX):



(VIII)



(IX)

Значення і переважні значення для символів у структурних формулах (VIII) і (IX) є значеннями, описаними вище для структурної формули (I).

У шістнадцятому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (VIII) або (IX), де R_2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл; R^3 являє собою C_1 - C_4 алкільну групу; R^4 являє собою $-(CH_2)_m$ -B; R^{22} являє собою необов'язково заміщену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу; B являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} за будь-яким одним або декількома атомами вуглецю кільця; і значення і переважні значення для m, R^{14} інших символів у структурних формулах (VIII) і (IX) є значеннями, описаними для структурної формули (I).

У сімнадцятому переважному варіанті здійснення сполука даною винаходу представлена структурною формулою (VIII) або (IX), де:

R_2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^3 являє собою C_1 - C_4 алкілну групу;

R^4 являє собою $-(CH_2)_m-B$;

V являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкілну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця;

R^{22} являє собою необов'язково заміщений циклогексаніл, оксазолідиніл, оксазолідиноніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тіазолідиніл, тетрагідротієніл, морфолініл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, діоксаніл, діоксоланіл, дитіоланіл, піролідиніл, піролідиноніл, піперазиніл, S,S-діоксид ізотіазолідинілу або піперидиніл. Переважно, R^{22} являє собою оксазолідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, морфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, піролідиніл, піролідиноніл, піперазиніл або піперидиніл, кожен з яких необов'язково заміщений за будь-яким заміщуваним атомом вуглецю алкілом, галогенідом, галогеналкілом, гідроксіалкілом, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{23}$, $-OC(O)R^{23}$ або $-C(O)NR(R^{23})_2$, і кожен необов'язково заміщений за будь-яким заміщуваним атомом азоту алкілом, галогеналкілом, гідроксіалкілом, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_qCO_2H$, $-(CH_2)_qC(O)N(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qCH(CH_3)CON(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qC(CH_3)_2CON(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qC(CH_3)_2CO_2R^{23}$ або $-(CH_2)_qCH(CH_3)CO_2R^{23}$; і

значення і переважні значення для m , q , R^{14} , R^{23} та інших символів у структурних формулах (VIII) і (IX) є значеннями, описаними для структурної формули (I).

У вісімнадцятому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (VIII) або (IX), де:

V відсутній або являє собою $-O-$;

R^2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^3 являє собою C_1 - C_4 алкілну групу;

R^4 являє собою $-(CH_2)_m-B$;

V являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалкілну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця;

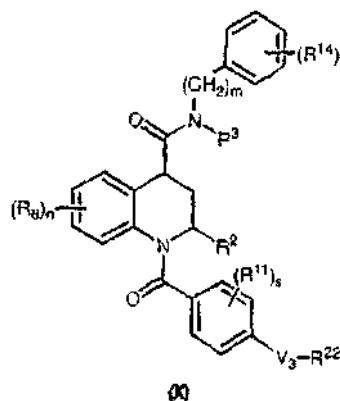
R^{22} являє собою необов'язково заміщений циклогексаніл, оксазолідиніл, оксазолідиноніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тіазолідиніл, тетрагідротієніл, морфолініл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, діоксаніл, діоксоланіл, дитіоланіл, піролідиніл, піролідиноніл, піперазиніл, S,S-діоксид ізотіазолідинілу або піперидиніл. Переважно, R^{22} являє собою оксазолідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, морфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, піролідиніл, піролідиноніл, піперазиніл або піперидиніл, кожен з яких необов'язково заміщений за будь-яким заміщуваним атомом вуглецю алкілом, галогенідом, галогеналкілом, гідроксіалкілом, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{23}$, $-OC(O)R^{23}$ або $-C(O)NR(R^{23})_2$, і кожен необов'язково заміщений за будь-яким за-

міщуваним атомом азоту алкілом, галогеналкілом, гідроксіалкілом, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_qCO_2H$, $-(CH_2)_qC(O)N(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qCH(CH_3)CON(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qC(CH_3)_2CON(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qC(CH_3)_2CO_2R^{23}$ або $-(CH_2)_qCH(CH_3)CO_2R^{23}$; і

значення і переважні значення для m , q , R^{14} , R^{23} та інших символів у структурних формулах (VIII) і (IX) є значеннями, описаними для структурної формули (I).

У деяких переважних варіантах здійснення V_3 відсутній.

В іншому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (X):



де значення і переважні значення для символів у структурній формулі (X) є значеннями, описаними вище для структурної формули (I). У деяких переважних варіантах здійснення V_3 відсутній.

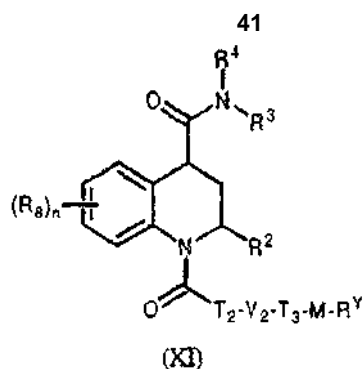
У дев'ятнадцятому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (X), де

V відсутній або являє собою $-O-$;

R_2 являє собою C_1 - C_2 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

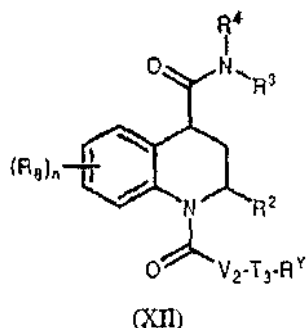
R^3 являє собою C_1 - C_4 алкілну групу; R^{22} являє собою оксазолідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, морфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, піролідиніл, піролідиноніл, піперазиніл або піперидиніл, кожен з яких необов'язково заміщений за будь-яким заміщуваним атомом вуглецю алкілом, галогенідом, галогеналкілом, гідроксіалкілом, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{23}$, $-OC(O)R^{23}$ або $-C(O)N(R^{23})_2$, і кожен необов'язково заміщений за будь-яким заміщуваним атомом азоту алкілом, галогеналкілом, гідроксіалкілом, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_qCO_2H$, $-(CH_2)_qC(O)N(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qCH(CH_3)CON(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qC(CH_3)_2CON(R^{23})_2$, $-(CH_2)_qC(CH_3)_2CO_2R^{23}$ або $-(CH_2)_qCH(CH_3)CO_2R^{23}$; і значення і переважні значення для m , q , R^{14} , R^{23} та інших символів у структурній формулі (X) є значеннями, описаними для структурної формули (I).

Ще в одному переваленому варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (XI):



де значення і переважні значення для символів у структурній формулі (XI) є значеннями, описаними для структурної формули (I).

В іншому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (XII):



де значення і переважні значення для символів у структурній формулі (XII) є значеннями, описаними для структурної формули (I).

У двадцятому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (XII), де:

V_2 являє собою ковалентний зв'язок або -O-;

T_3 являє собою лінійний C_{1-6} алкілен, необов'язково заміщений за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю галогенідом, алкілом, гем-діалкілом, гем-дигалогеном, галогеналкілом, спіроциклоалкілом, необов'язково N-заміщеною азотовмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, кисневмісною спіронеароматичною гетероциклічною групою, аміном, алкіламіном, діалкіламіном або гідроксилом;

R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-S(O)_2N(R^{19})_2$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково заміщену неароматичну гетероциклічну групу, представлену R^{20} , або необов'язково заміщену гетероарильну групу, представлену R^{21} ;

кожен R^{18} незалежно являє собою H або C_{1-3} алкіл;

кожен R^{18a} незалежно являє собою C_{1-3} алкіл;

кожен R^{19} являє собою H або алкіл, або $N(R^{19})_2$ являє собою азотовмісну неароматичну гетероциклічну групу;

R^{20} являє собою необов'язково заміщений піперидиноніл, оксазолідиніл, оксазолідиноніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тіазолідиніл, тетрагідротіофен, морфолініл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, діокса-

90706

42

ніл, діоксоланіл, дитіоланіл, піролідініл, піролідіноніл, піперазиніл або піперидиніл; і

R^{21} являє собою необов'язково заміщений фураніл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, тіазоліл, тієніл або імідазоліл,

і значення і переважні значення для інших символів у структурній формулі (XII) є значеннями, описаними вище для структурної формули (I).

У двадцять першому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (XII), де:

V_2 являє собою моноциклічну арильну або гетероарильну групу або моноциклічну циклоалکیلну групу, кожна з яких необов'язково заміщена R^{14} за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю кільця;

V_2 являє собою ковалентний зв'язок або -O-;

T_3 являє собою лінійний C_{1-6} алкілен, необов'язково заміщений за будь-яким одним або декількома заміщуваними атомами вуглецю галогенідом, алкілом, гем-діалкілом, гем-дигалогеном, галогеналкілом, спіроциклоалкілом, необов'язково N-заміщеною азотовмісною спіронеароматичною і етероциклічною групою, кисневмісною спіронеароматичною і етероциклічною групою, аміном, алкіламіном, діалкіламіном або гідроксилом;

R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)OR^{18a}$, $-S(O)_2N(R^{19})_2$, $-NR^{19}S(O)_2R^{18a}$, $-NR^{19}C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково заміщену неароматичну гетероциклічну групу, представлену R^{20} , або необов'язково заміщену гетероарильну групу, представлену R^{21} . Переважно, R^Y являє собою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково N-заміщений тетразоліл або необов'язково N-заміщений імідазоліл;

кожен R^{18} незалежно являє собою H або C_{1-3} алкіл. Переважно, кожен R^{18} незалежно являє собою H, метил або етил;

кожен R^{18a} незалежно являє собою C_{1-3} алкіл. Переважно, кожен R^{18a} незалежно являє собою метил або етил;

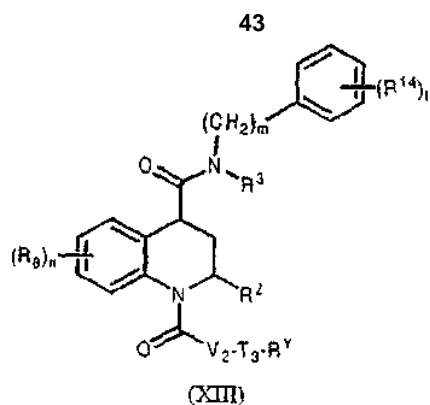
кожен R^{19} являє собою H або алкіл, або $N(R^{19})_2$ являє собою азотовмісну неароматичну гетероциклічну групу. Переважно, кожен R^{19} незалежно являє собою H, метил або етил;

R^{20} являє собою необов'язково заміщений піперидиноніл, оксазолідиніл, оксазолідиноніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тіазолідиніл, тетрагідротіофен, морфолініл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, імідазолідиноніл, діоксаніл, діоксоланіл, дитіоланіл, піролідініл, піролідіноніл, піперазиніл або піперидиніл; і

R^{21} являє собою необов'язково заміщений фураніл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піроліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, тіазоліл, тієніл або імідазоліл,

і значення і переважні значення для інших символів у структурній формулі (XII) є значеннями, описаними вище для структурної формули (I).

В іншому переважному варіанті здійснення сполука даного винаходу представлена структурною формулою (XIII):



де V_2 , T_3 , R^Y , R^{18} , R^{18a} і R^{19} мають значення, описані для структурної формули (XII). Значення і переважні значення для інших символів у структурній формулі (XIII) є значеннями, описаними для структурної формули (I). Переважно, R^Y являє со-

90706

44

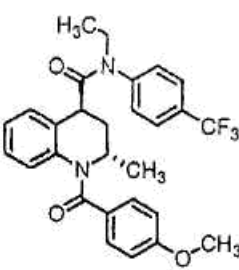
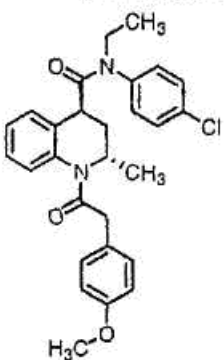
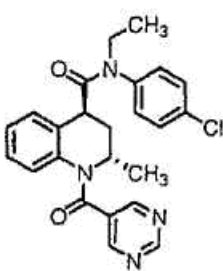
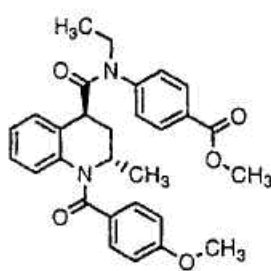
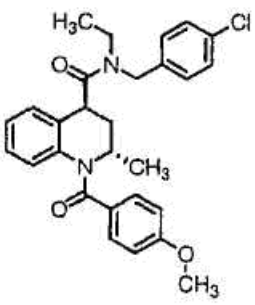
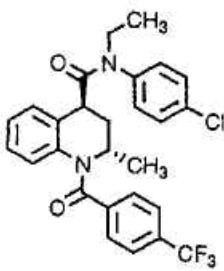
бою $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, необов'язково N-заміщений тетразоліл або необов'язково N-заміщений імідазоліл, і R^{18} і кожен R^{19} незалежно являють собою H, метил або етил.

Переважніше, у структурних формулах (I)-(XIII) R^8 , R^{11} і R^{14} незалежно являють собою галоген, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 галогеналкіл, гідроксил, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси, $-NO_2$, $-CN$, амін, C_1 - C_3 алкіламін, C_1 - C_3 діалкіламін, C_1 - C_3 гідроксіалкіл або C_1 - C_3 аміноалкіл.

Переважніше, у структурних формулах (III)-(XIII) R^2 і $C(O)NR^3R^4$ знаходяться в транс-положенні один до одного. У структурних формулах (I) і (II) R^2 і $C(O)N^3N_4$ переважно знаходяться в транс-положенні один до одного, коли Y являє собою $>C(R^x)-$.

У зазначеній нижче таблиці зображені деякі приклади сполук формули I.

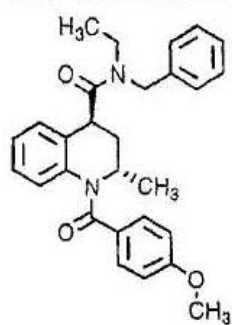
Приклади сполук формули I

 <p>1</p>	 <p>2</p>
 <p>3</p>	 <p>4</p>
 <p>5</p>	 <p>6</p>

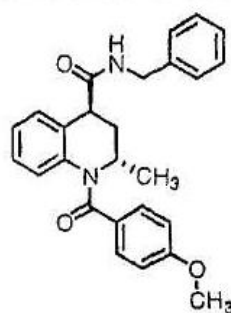
47

90706

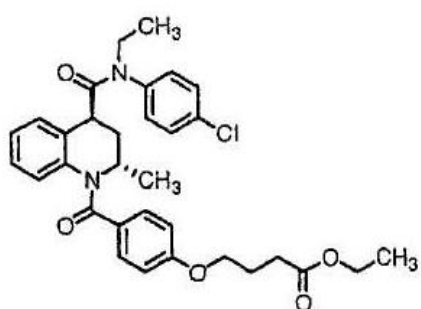
48



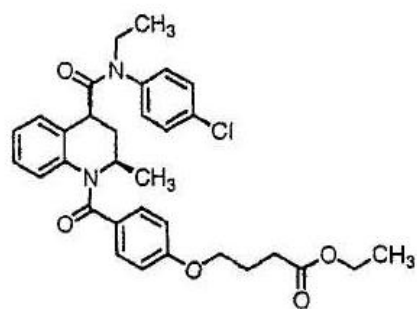
7



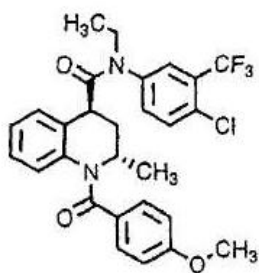
8



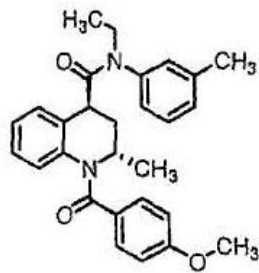
9



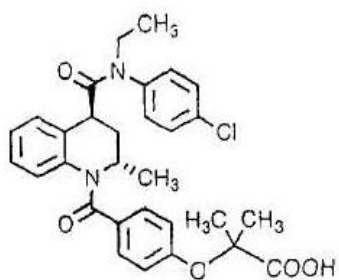
10



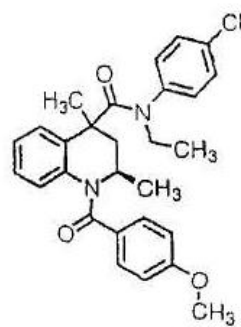
11



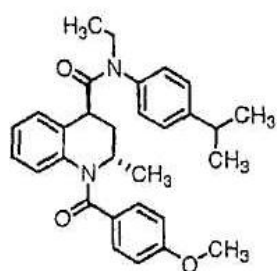
12



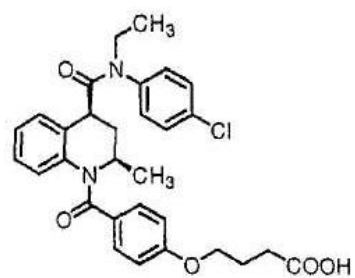
13



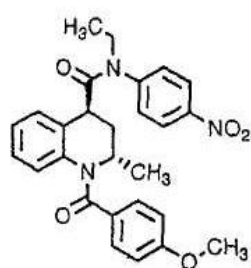
14



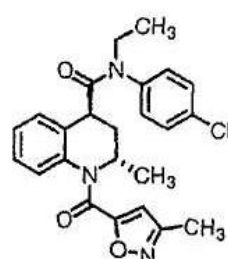
15



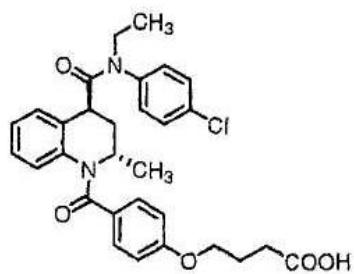
16



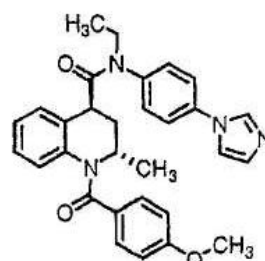
17



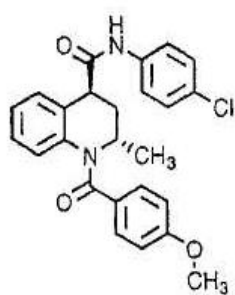
18



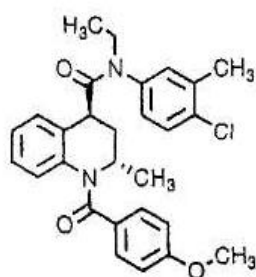
19



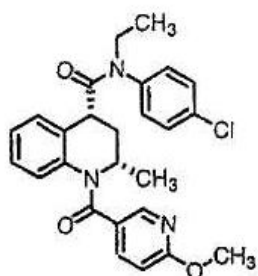
20



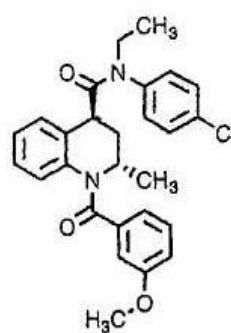
21



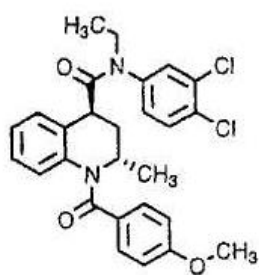
22



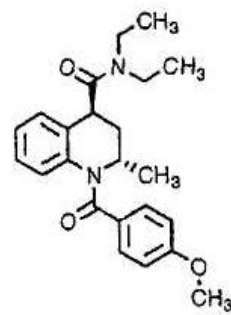
23



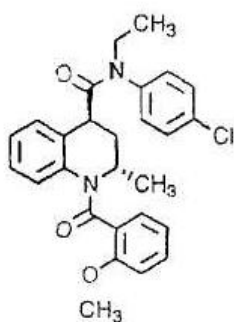
24



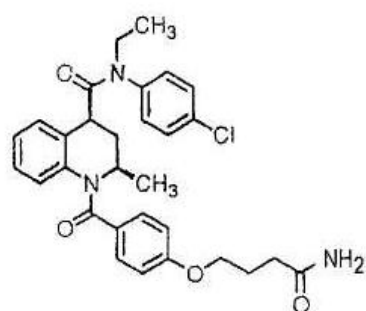
25



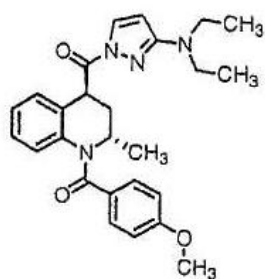
26



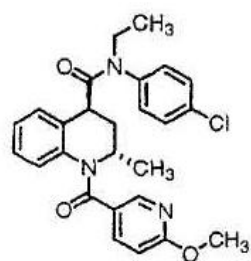
27



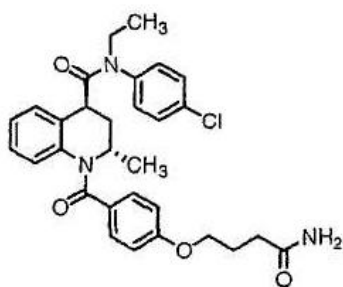
28



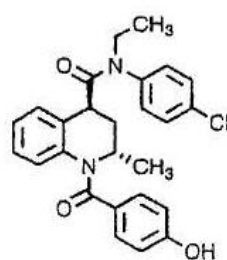
29



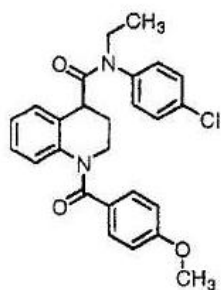
30



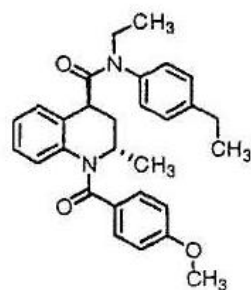
31



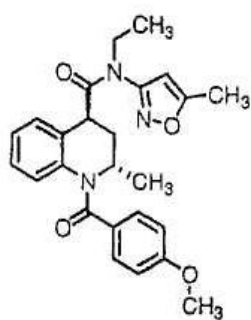
32



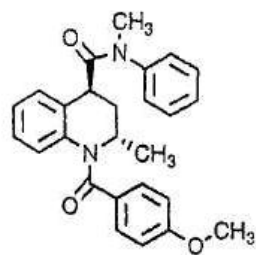
33



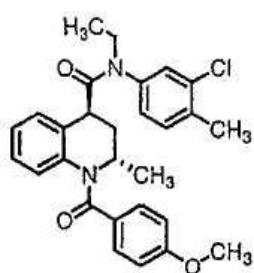
34



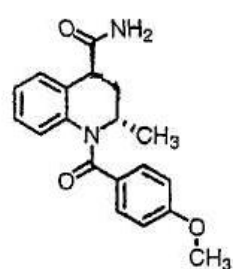
35



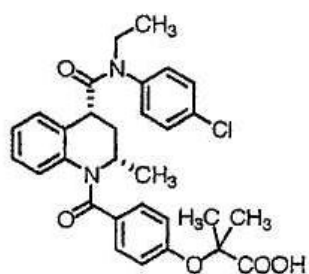
36



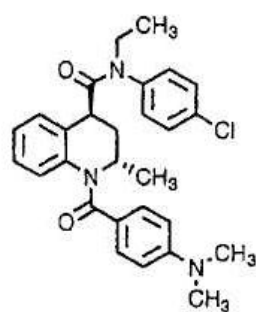
37



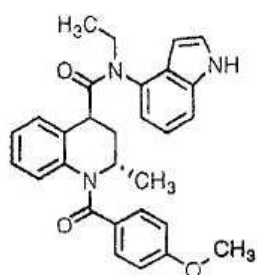
38



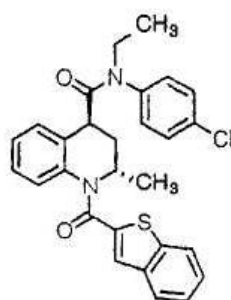
39



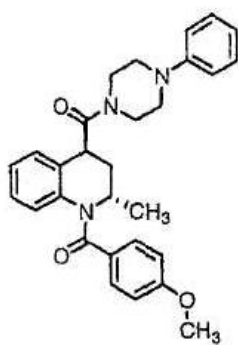
40



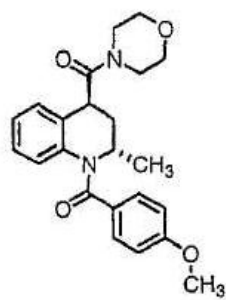
41



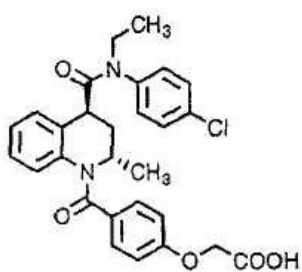
42



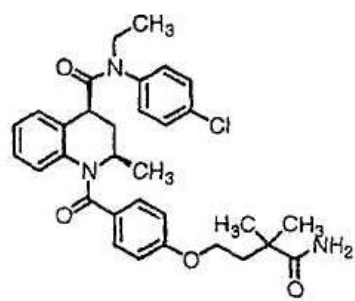
43



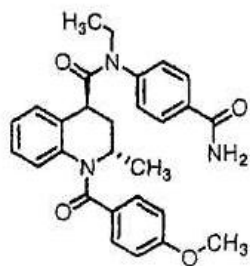
44



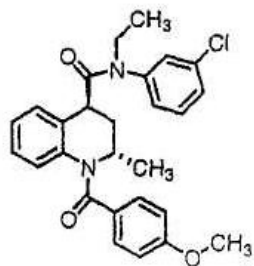
45



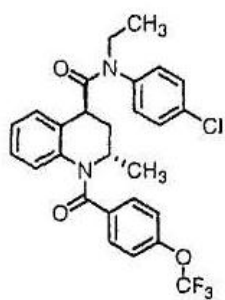
46



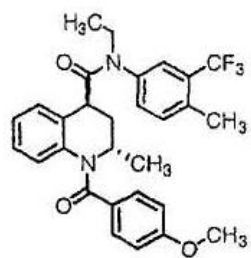
47



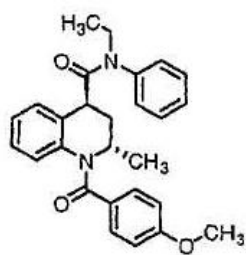
48



49



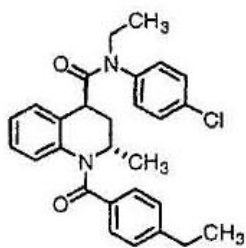
50



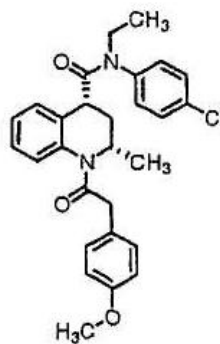
51



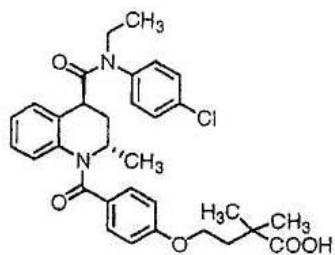
52



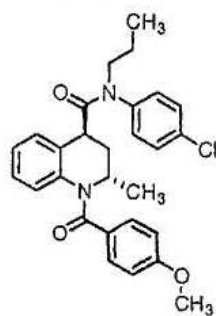
53



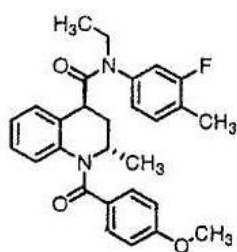
54



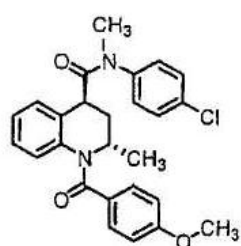
55



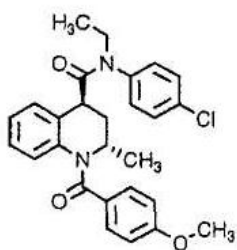
56



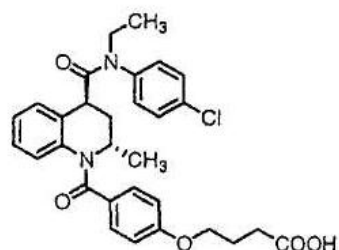
57



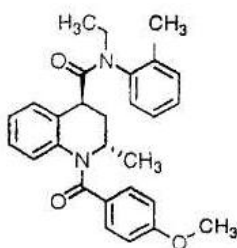
58



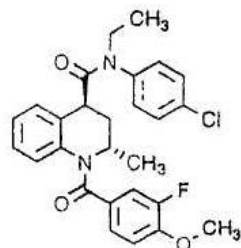
59



60



61

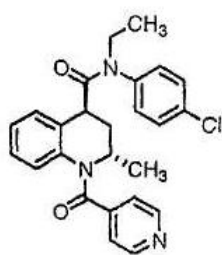


62

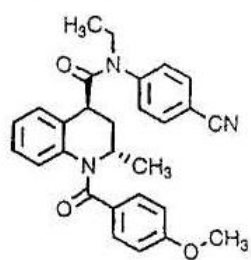
63

90706

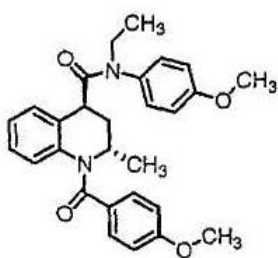
64



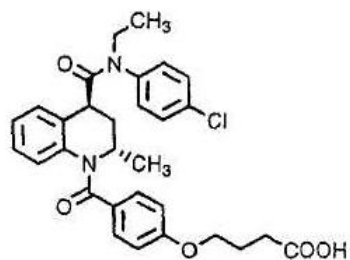
63



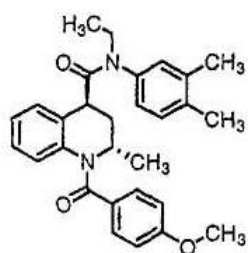
64



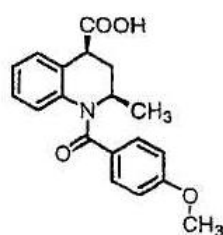
65



66



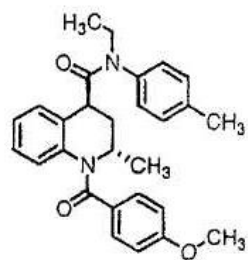
67



68



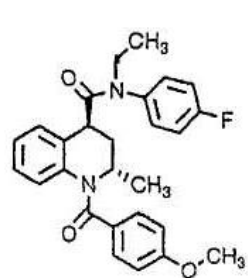
69



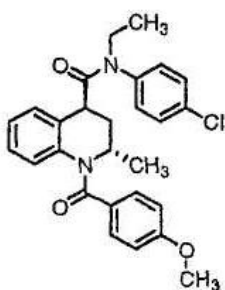
70



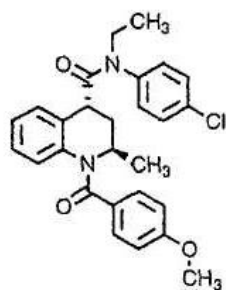
71



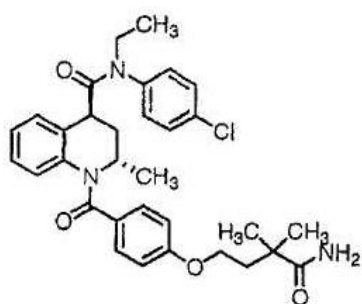
72



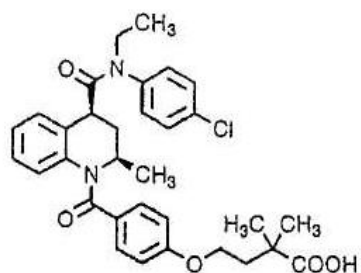
73



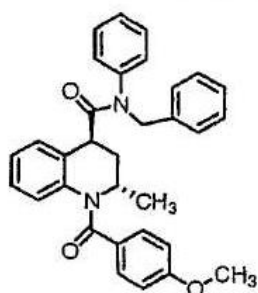
74



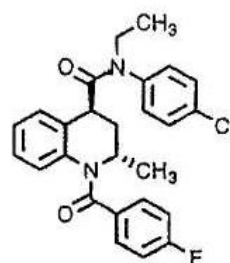
75



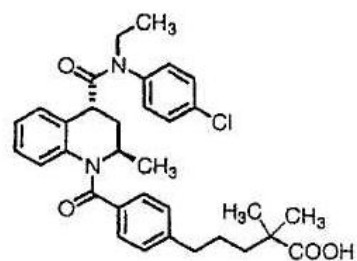
76



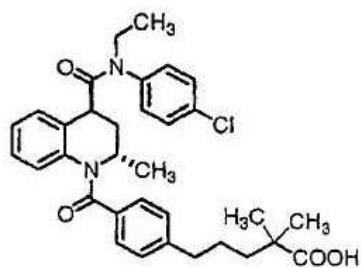
77



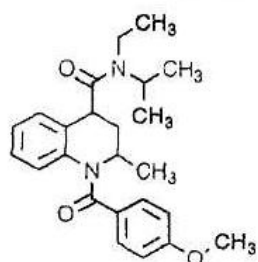
78



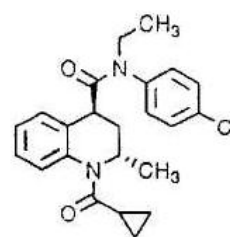
79



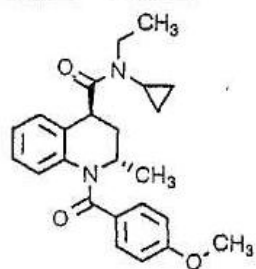
80



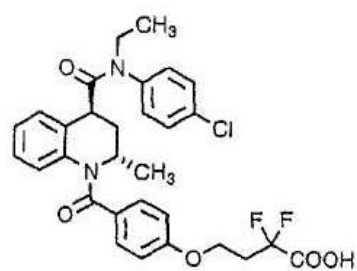
81



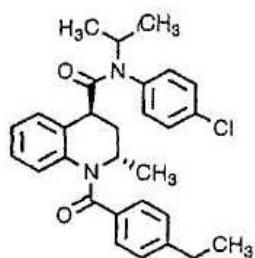
82



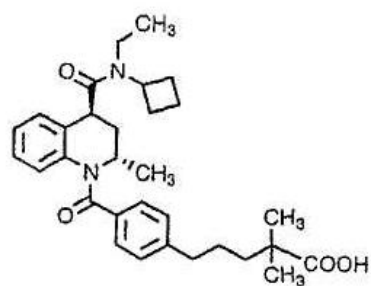
83



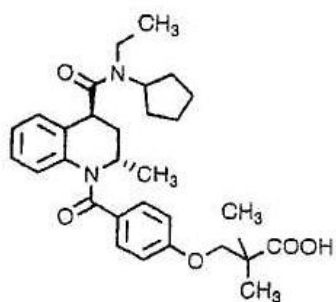
84



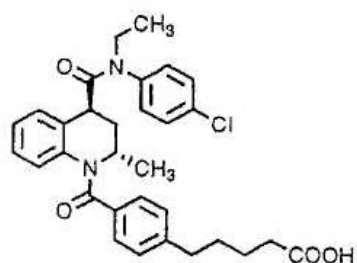
85



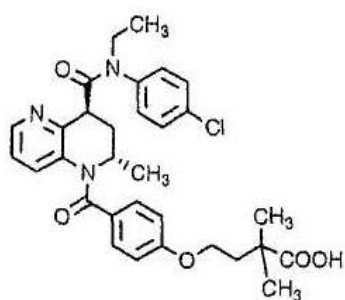
86



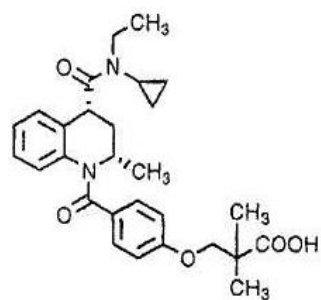
87



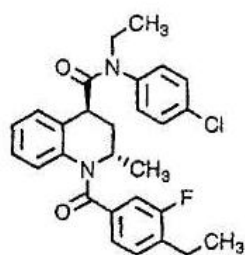
88



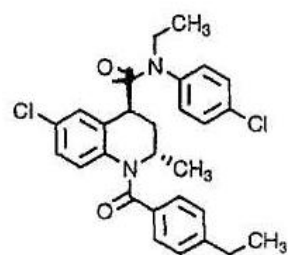
89



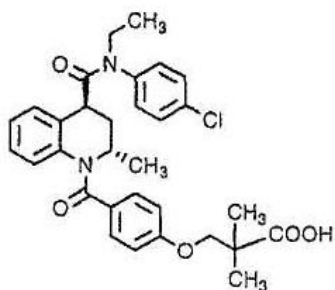
90



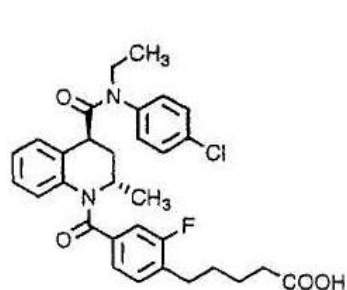
91



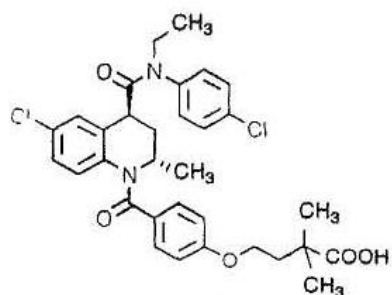
92



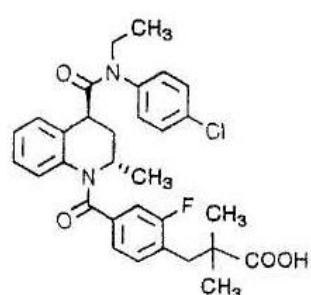
93



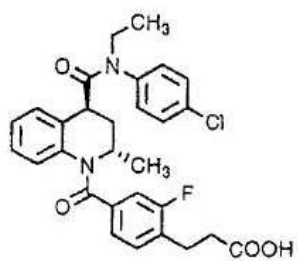
94



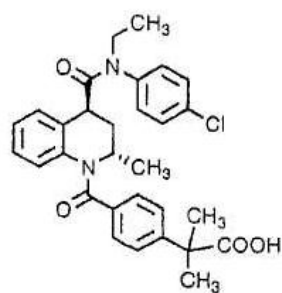
95



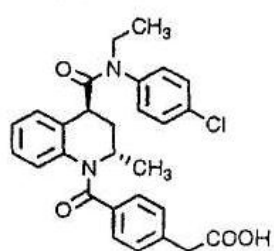
96



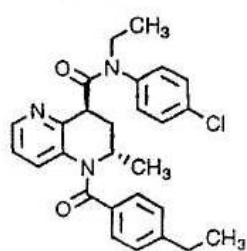
97



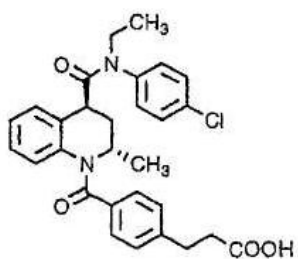
98



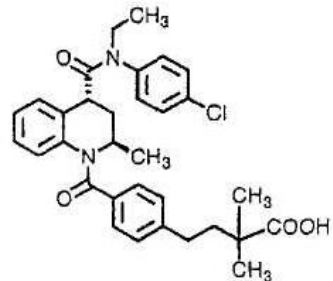
99



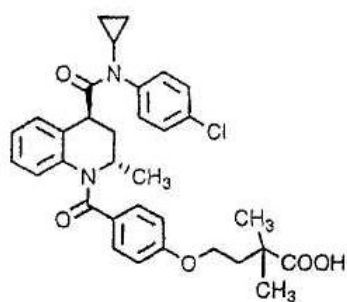
100



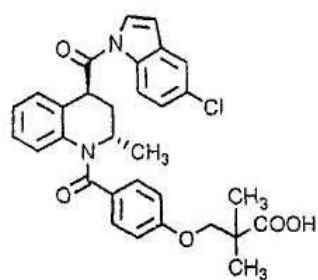
101



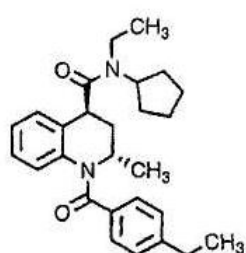
102



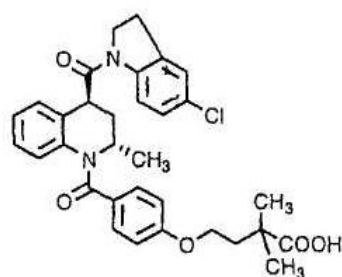
103



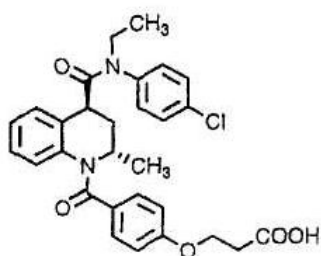
104



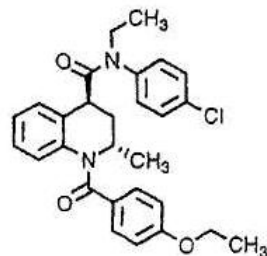
105



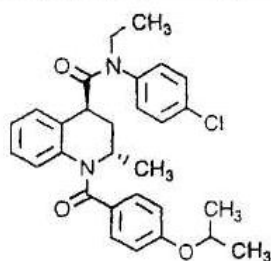
106



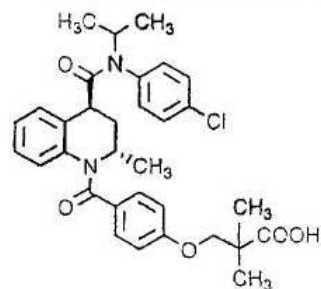
107



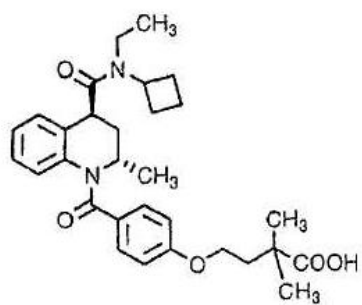
108



109



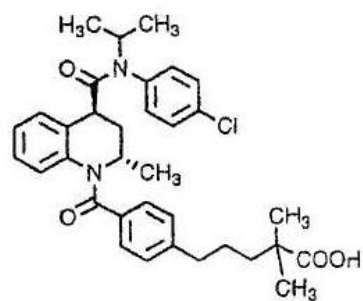
110



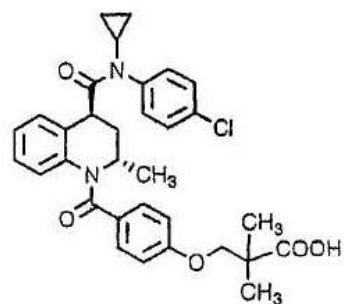
111



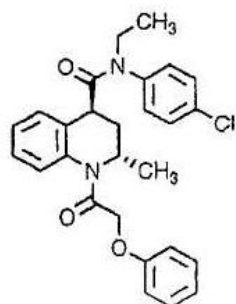
112



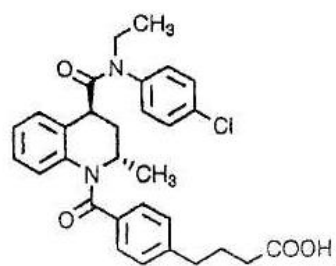
113



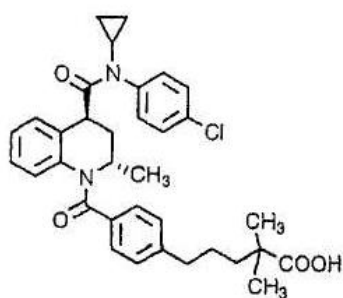
114



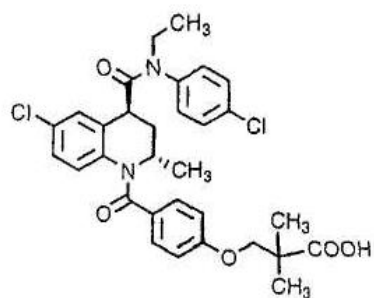
115



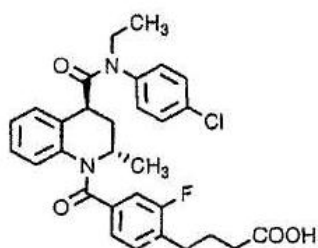
116



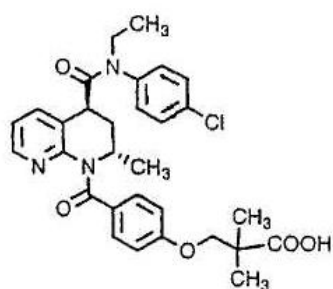
117



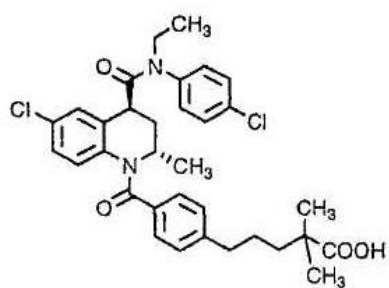
118



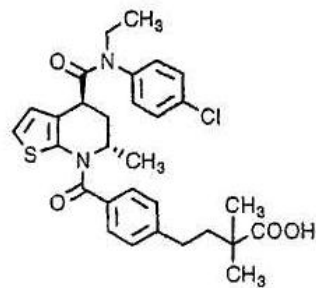
119



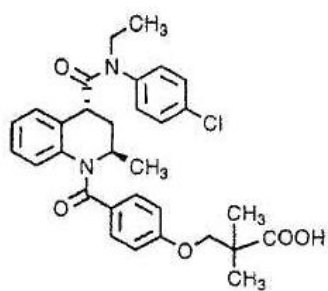
120



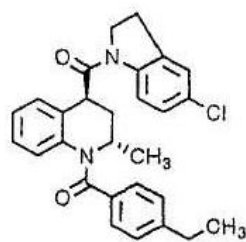
121



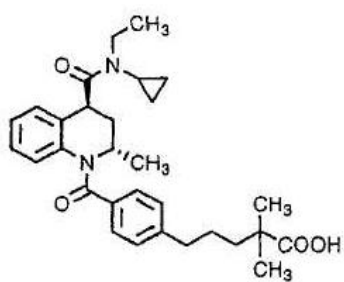
122



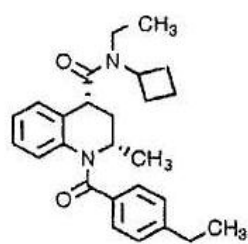
123



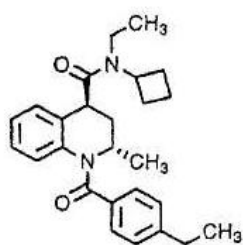
124



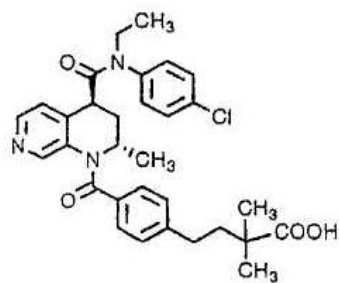
125



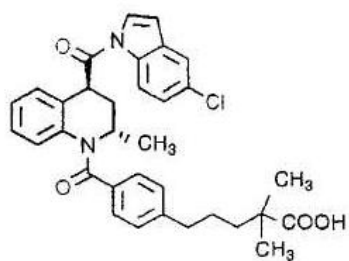
126



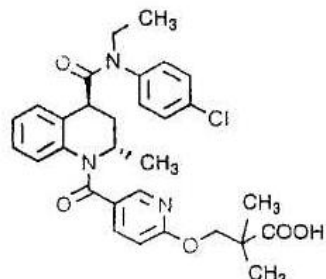
127



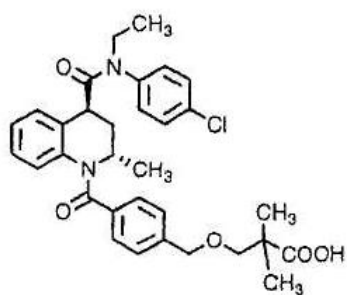
128



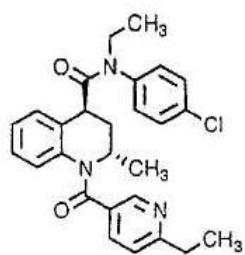
129



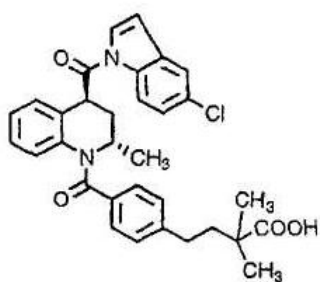
130



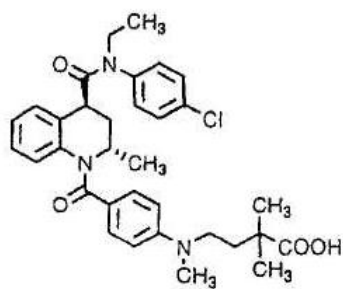
131



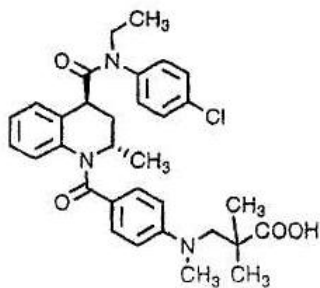
132



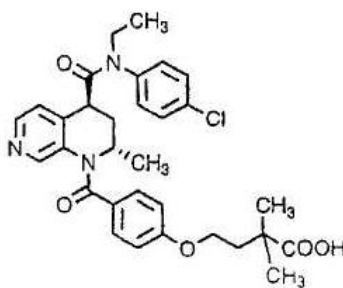
133



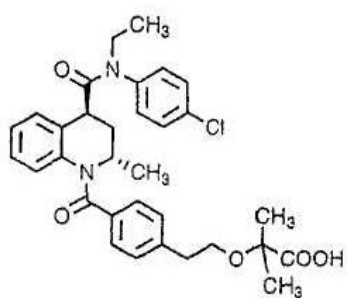
134



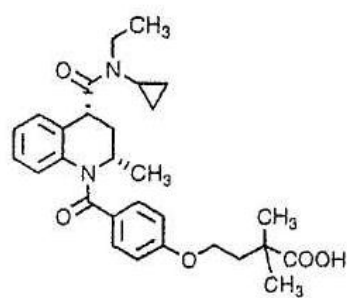
135



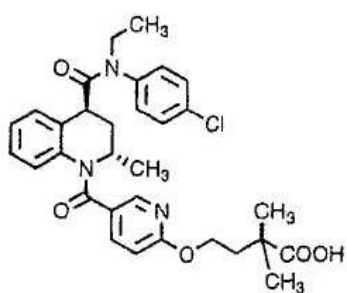
136



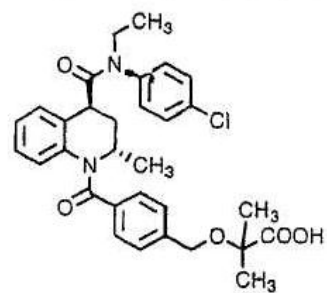
137



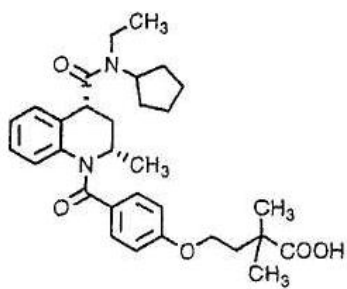
138



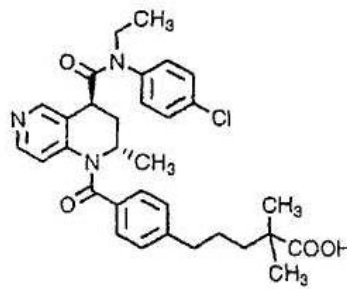
139



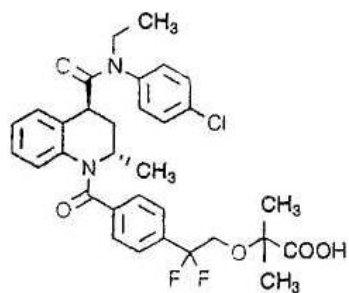
140



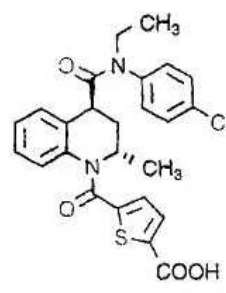
141



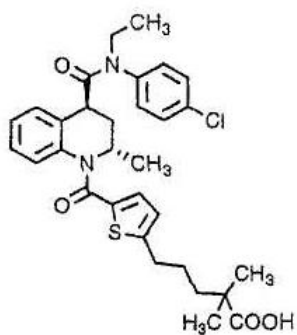
142



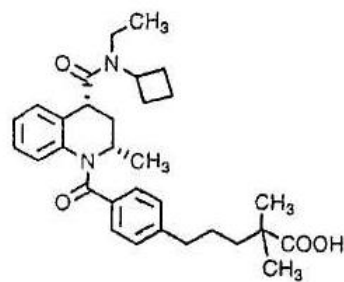
143



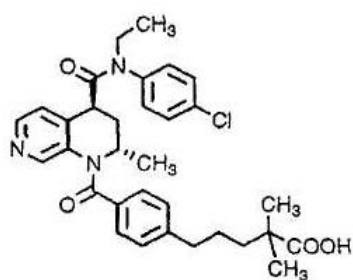
144



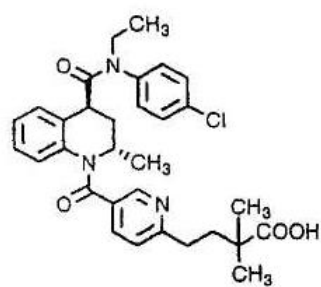
145



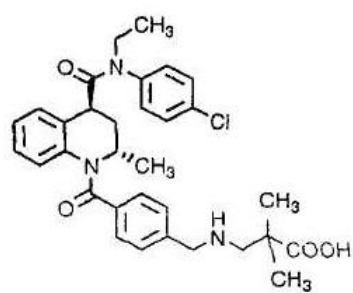
146



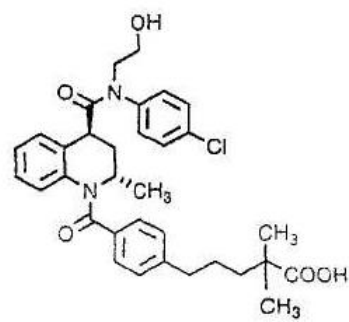
147



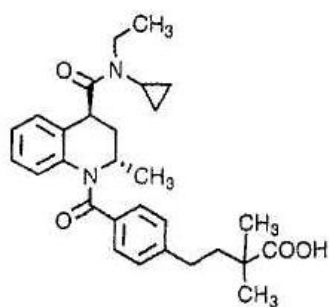
148



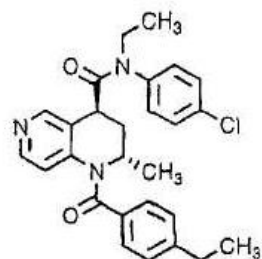
149



150



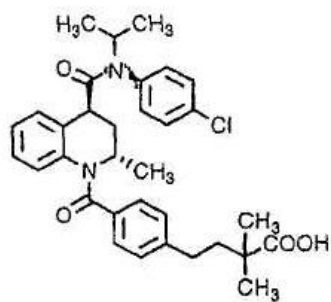
151



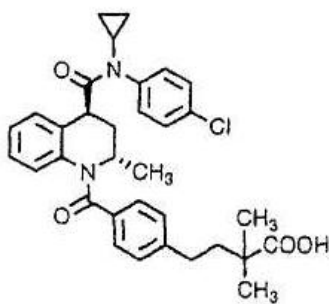
152



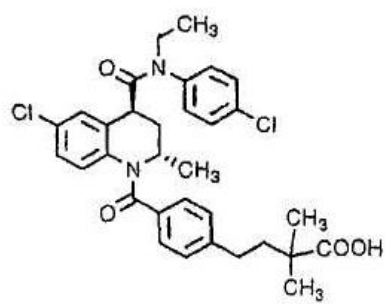
153



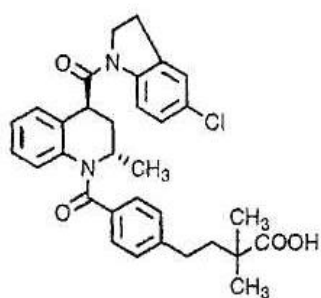
154



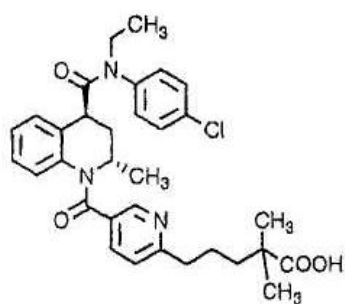
155



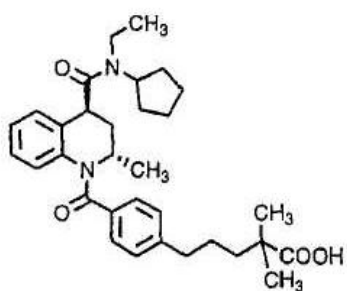
156



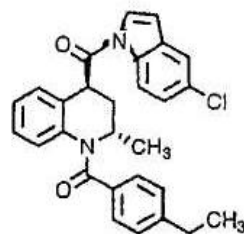
157



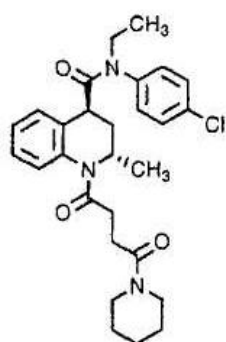
158



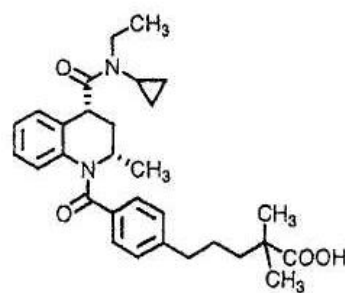
159



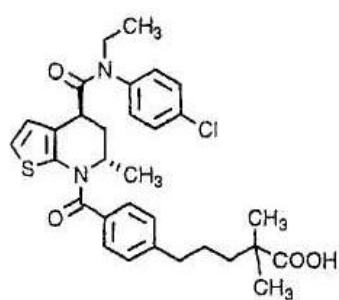
160



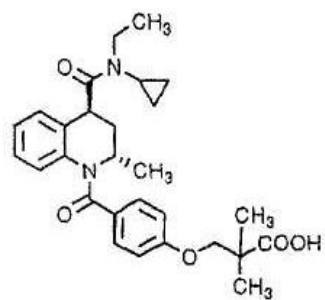
161



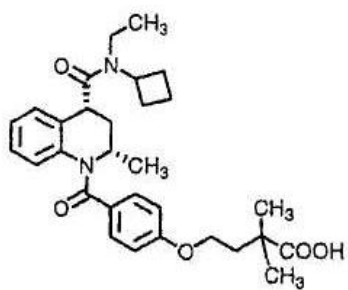
162



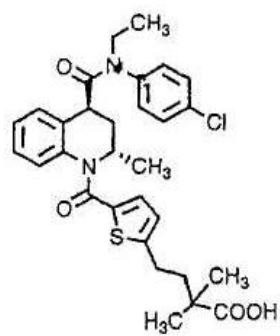
163



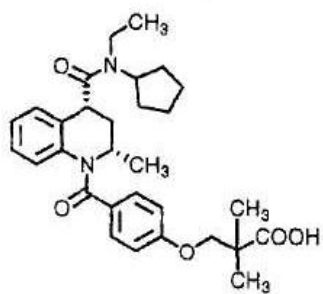
164



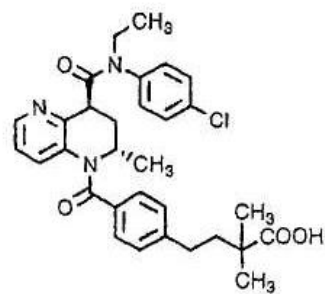
165



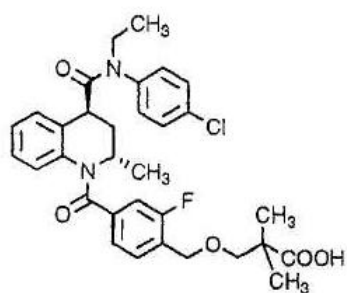
166



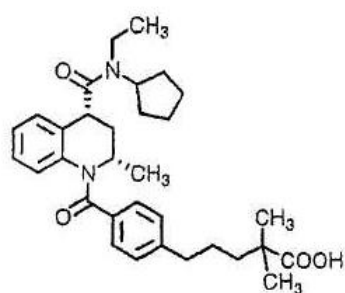
167



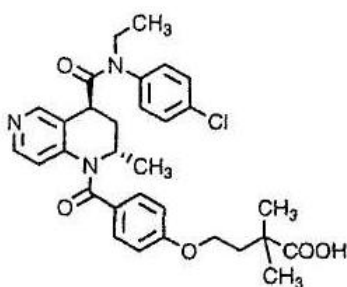
168



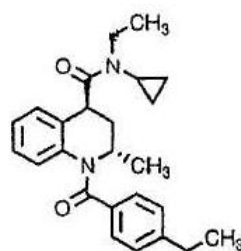
169



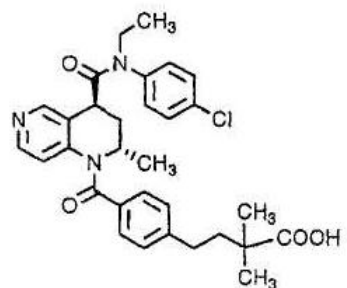
170



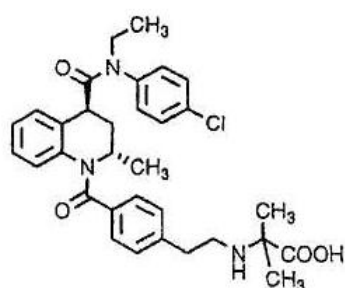
171



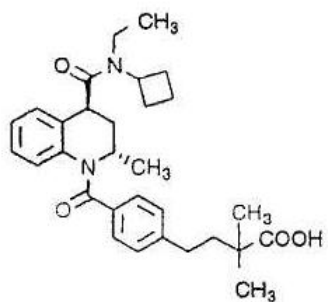
172



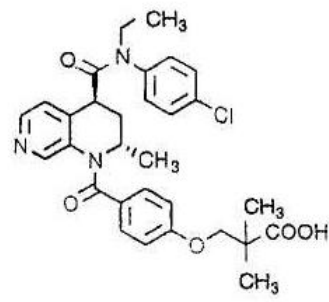
173



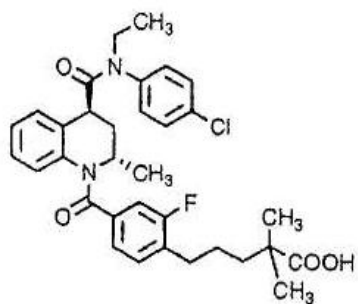
174



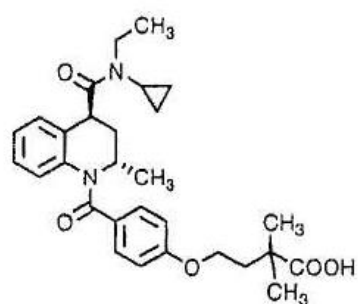
175



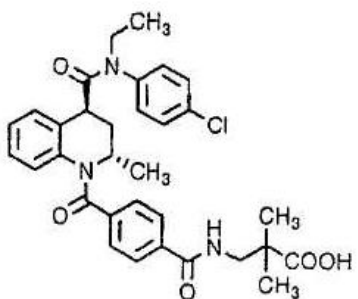
176



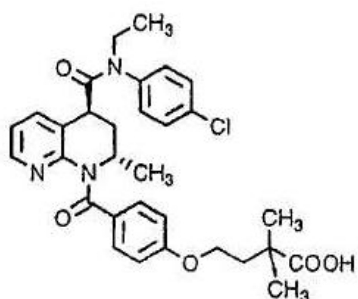
177



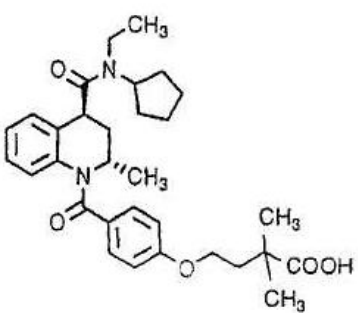
178



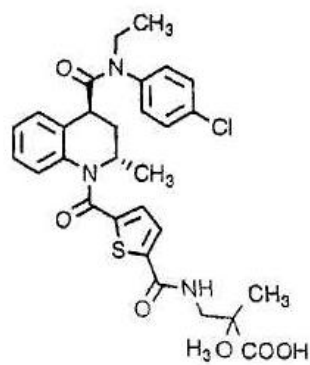
179



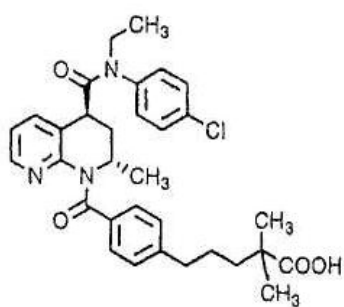
180



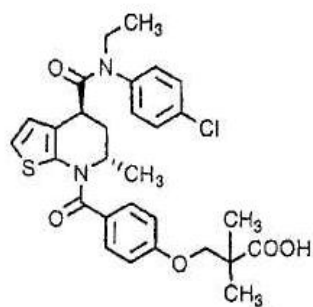
181



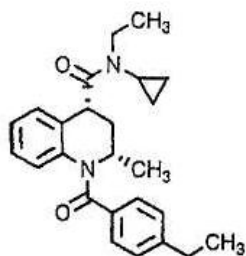
182



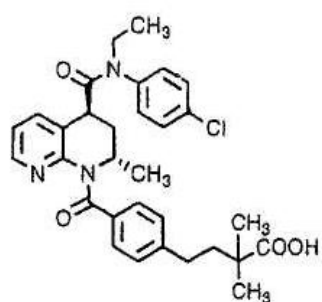
183



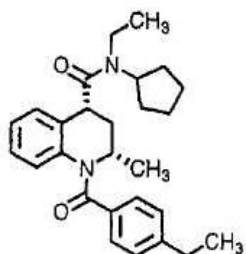
184



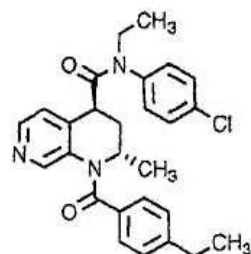
185



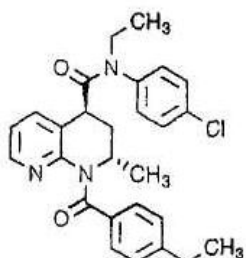
186



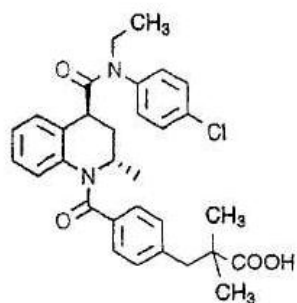
187



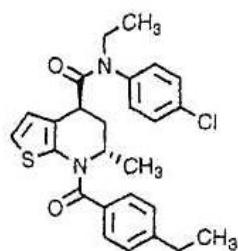
188



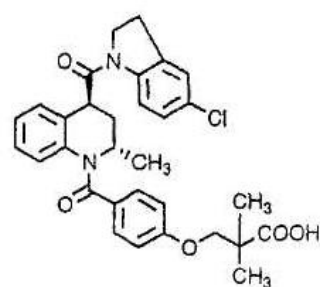
189



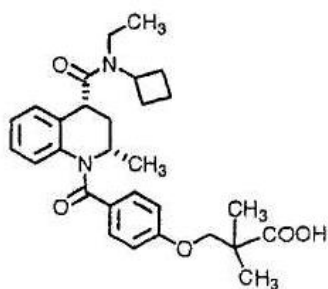
190



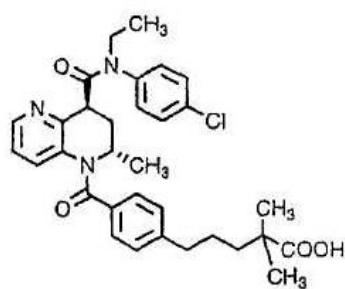
191



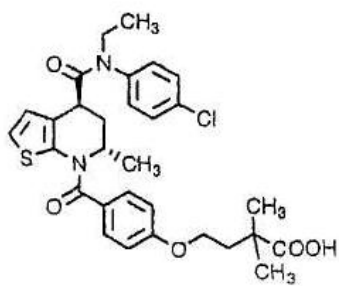
192



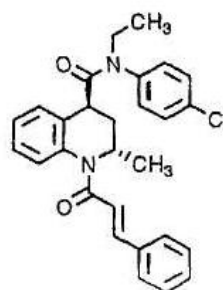
193



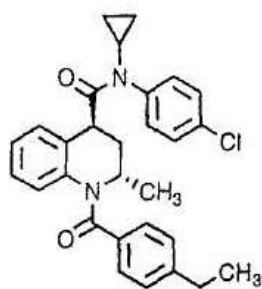
194



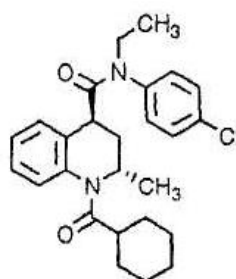
195



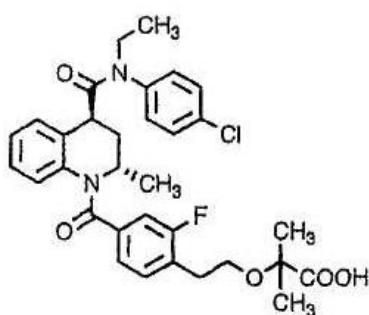
196



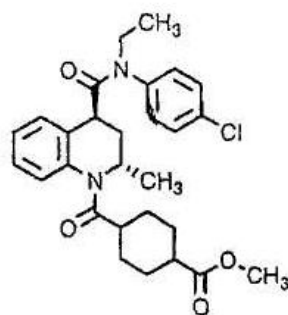
197



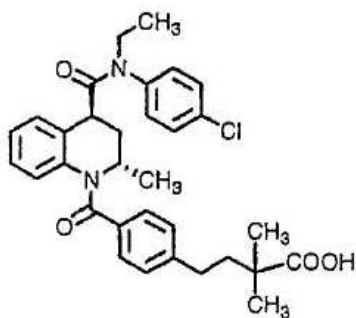
198



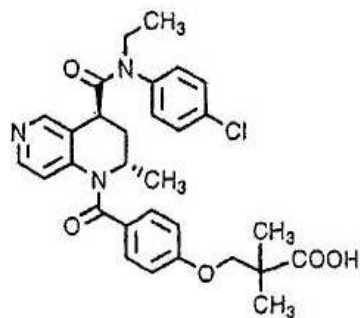
199



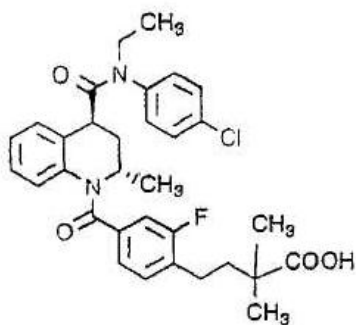
200



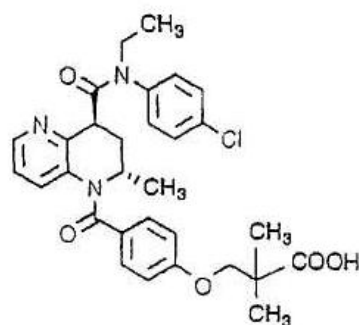
201



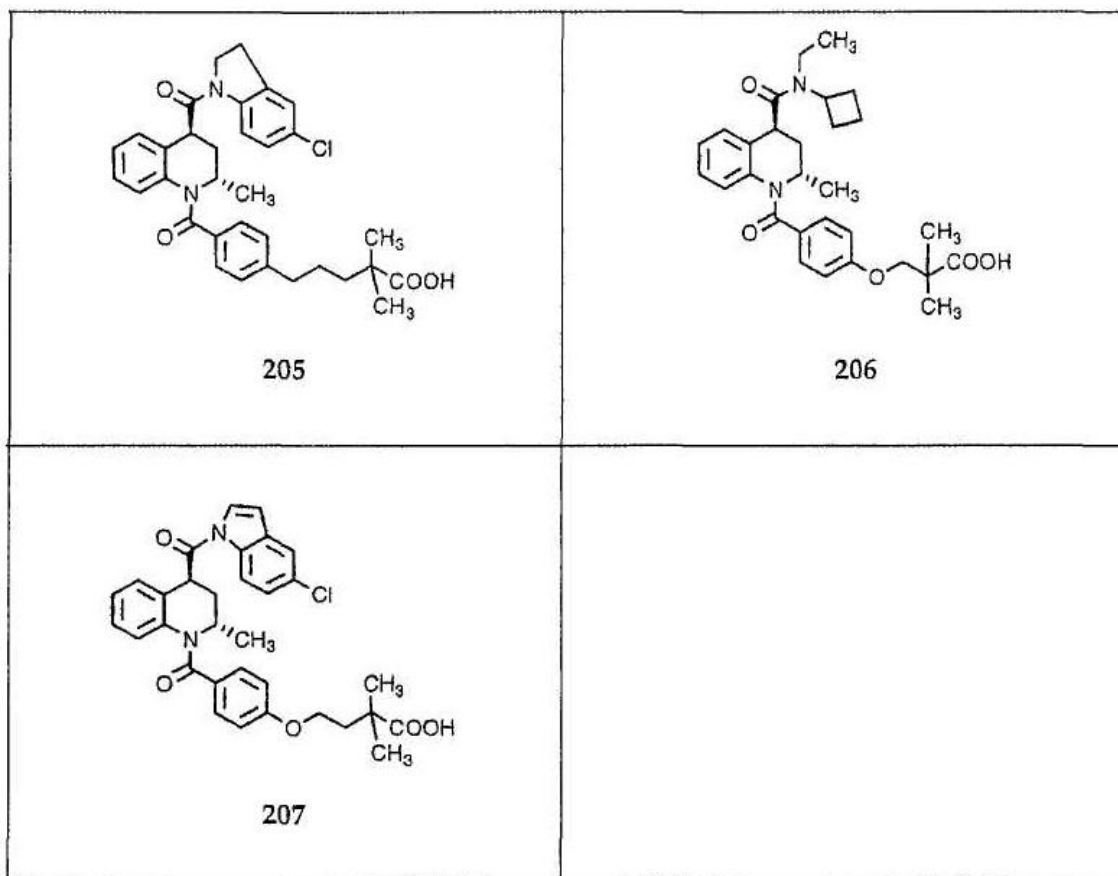
202



203



204



4. Застосування, складі і введення

Як обговорювалося вище, даний винахід пропонує сполуки, які є застосовними у ролі інгібіторів CRTH2, і тому сполуки винаходу є застосовними для лікування (терапевтично або профілактично) розладів із запальним компонентом і алергічних станів. Сполуки винаходу можна також застосовувати для лікування запальних розладів і алергічних станів, опосередкованих Th2-клітинами, еозинофілами і базофілами.

Згідно з цим, в іншому аспекті даного винаходу запропоновані фармацевтично прийнятні композиції, які включають будь-яку зі сполук, що описується тут, і які необов'язково включають фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач. У деяких варіантах здійснення ці композиції необов'язково додатково включають один або декілька додаткових терапевтичних агентів.

Повинно бути також зрозуміло, що деякі сполуки даного винаходу при застосуванні для лікування можуть існувати у вільній формі або, коли необхідно, у вигляді їх фармацевтично прийнятних похідних. Згідно з даним винаходом, фармацевтично прийнятна похідна включає, але не обмежується перерахованим, фармацевтично прийнятні проліки, солі, складний ефір, солі такого ефіру або будь-який інший аддукт або похідну, яка при введенні пацієнту, що потребує цього, здатна забезпечувати утворення безпосередньо або опосередковано сполуки, що описується тут або її метаболіту, або залишку.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль", що застосовується тут, стосується тих солей, які є, у межах здорового медичного глузду, придатними для застосування в контакт з тканинами людини і нижчих тварин без зайвої токсичності, подразнення, алергічної реакції і таке інше і є пропорційний із прийнятим відношенням користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі є добре відомими в даній галузі. Наприклад, S. M. Berge et al. детально описали фармацевтично прийнятні солі в статті J. Pharmaceutical Sciences. 1977, 66, 1-19, включений тут як посилання. Фармацевтично прийнятні солі сполук даного винаходу включають солі, одержані з придатних неорганічних і органічних кислот і основ. Прикладами фармацевтично прийнятних, нетоксичних кислотно-адитивних солей є солі аміногруп, утворені реакцією з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і перхлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або із застосуванням інших методів, що застосовуються в даній галузі, таких як іонообмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорасульфат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогептанат, гліцерофосфат, глюконат, напісульфат, гептанат, гексанат, гідроїодид, 2-

гідроксіетансульфонат, лактобонат, лактат, таурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-тоулсульфонат, ундеканоат, валерат і таке інше. Солі, утворені з придатних основ, включають солі лужного металу, лужноземельного металу, амонію і $N^+(C_{1-4}\text{алкіл})_4$. Даний винахід передбачає також кватернізацію будь-яких основних, азотовмісних груп описаних тут сполук. Такою кватернізацією можна одержати продукти, що розчиняються або диспергують у воді або маслі. Репрезентативні солі лужних або лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію і таке інше. Додаткові фармацевтично прийнятні солі включають, коли необхідно, нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію та аміну, ці солі утворені із застосуванням протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат і арилсульфат.

Як описано вище, фармацевтично прийнятні композиції даного винаходу додатково включають фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач, який при застосуванні тут включає будь-який і всі розчинники, розріджувачі або інший рідкий наповнювач, допоміжні засоби для утворення дисперсії або суспензії, поверхнево-активні речовини, ізотонічні агенти, загусники або емульгуювальні агенти, консерванти, тверді зв'язувальні речовини, змашувальні речовини і таке інше, коли вони є придатними для необхідної конкретної лікарської форми. У публікації Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition. E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), описані різні носії, що застосовуються при виготовленні фармацевтично прийнятних композицій, і відомі методи для їхнього одержання. За винятком випадків, коли будь-який загальноприйнятний (середовище)-носії є несумісним зі сполуками винаходу, наприклад, індукуванням будь-якої небажаної біологічної дії або, інакше, взаємодією з погіршувачими наслідками з будь-яким іншим компонентом(ами) фармацевтично прийнятної композиції, його застосування розглядається як таке, що входить в обсяг даного винаходу. Такі приклади речовин, які можуть бути як фармацевтично прийнятні носії, включають, але не обмежуються перерахованим, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота або сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як сульфат протаміну, гідрофосфат натрію, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, поліакрилати, віск, блок-полімери поліетилен-поліоксипропілен, ланолін, цукор, такий як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмаль, такий як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлоза та її похідні, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, етилцелюлоза і ацетат целюлози; порошкоподібний трагакант;

мальт; желатин; тальк; ексципієнти, такі як какао-олія і воски для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; гліколи, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь; складний ефір, такий як етилолеат і етиллаурат; агар; буферні агенти, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію, альгінову кислоту; воду без пірогенів; ізотонічний фізіологічний розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт і фосфатні буферні розчини, а також інші нетоксичні, сумісні змашувальні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, у композиції, згідно з рішенням технолога виготовлення препарату, можуть також бути присутнім фарбувальні агенти, агенти, що вивільняють, агенти для одержання покриттів, підсолоджувальні речовини, коригенти, консерванти та антиоксиданти.

Згідно з іншим аспектом запропонований спосіб лікування запального захворювання або захворювання із запальним компонентом, що включає введення ефективної кількості сполуки або її фармацевтичної композиції пацієнту, що потребує цього. Сполуки і композиції винаходу є інгібіторами CRTH2, і тому, без претензії на яку-небудь конкретну теорію, вважають, що сполуки і композиції є особливо корисними для лікування або зниження важкості захворювання, стану або розладів, коли в захворюванні, стані або розладі має місце активація одного або декількох агентів із CRTH2, PGD₂ (у тому числі DP-активація), Th2-клітин, еозинофілів і/або базофілів. Коли активація одного або декількох агентів із CRTH2, PGD₂ (у тому числі DP-активація), Th2-клітин, еозинофілів і/або базофілів бере участь у конкретному захворюванні, стані або розладі, таке захворювання, стан або розлад можна також називати "CRTH2-оттосередкованим захворюванням" або симптомом захворювання. Згідно з цим, в іншому аспекті даний винахід пропонує спосіб лікування або зниження важкості захворювання, стану або розладів, коли в патологічному стані бере участь один або декілька агентів із CRTH2, PGD₂ (у тому числі DP-активація), Th2-клітин, еозинофілів і/або базофілів.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу "ефективною кількістю" сполуки або фармацевтичної прийнятної композиції є така кількість, яка є ефективною для лікування запального захворювання або захворювання із запальним компонентом. В інших варіантах здійснення "ефективною кількістю" сполуки є кількість, яка інгібує зв'язування PGD₂ із його рецептором CRTH2 і за допомогою цього інгібує один або декілька процесів, опосередкованих зв'язуванням в організмі пацієнта, наприклад, вивільнення прозапальних медіаторів. "Ефективна кількість" сполуки може забезпечити необхідну терапевтичну і/або профілактичну дію, наприклад кількість, яка призводить до профілактики або зменшення симптомів, пов'язаних із запальним захворюванням або захворюванням, опосередкованим одним або декількома агентами з CRTH2, PGD₂ (у тому числі DP-активація), Th2-клітин, еозинофілів і/або базофілів.

В одному варіанті здійснення запальним захворюванням є алергічний стан. Приклади алергічних станів, для яких, як вважається, особливо

ефективними є описані сполуки, фармацевтичні композиції і способи, включають атопічний дерматит, алергічний риніт, ревматоїдний артрит, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), напади COPD або алергічну астму. Інші алергічні стани включають системну анафілаксію або підвищені чутливості, лікарські алергії (наприклад, на пеніцилін, цефалоспорины), алергії на укуси комах і дерматози, такі як дерматит, екзема, атопічний дерматит, алергічний контактний дерматит і кропив'янка.

Приклади захворювань із запальним компонентом, для яких описані сполуки, фармацевтична композиція і способи, як вважають, є особливо ефективними, включають остеоартрит, запальне захворювання кишечника (наприклад, таке як неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, ілеїт, глютеніт, глютеніт, глютеніт, ентеропатія, пов'язана з серонегативними артропатіями, мікроскопічні або колагенові коліти, еозинофільний гастроентерит або поухіліт, що утворюється після проктоколектомії, та ілеональний анастомоз) і захворювання шкіри [наприклад, псоріаз, еритема, свербіж і акне].

Багато які автоімунні захворювання також мають запальний компонент. Приклади їх включають розсіяний склероз, системний червоний вовчак, важку псевдопаралітичну міастенію, юнацький діабет, гломерулонефрит та інші нефрити, автоімунний тиреоїдит, хвороба Бехчета і відторгнення трансплантата (у тому числі відторгнення алотрансплантата або гомологічна хвороба). Вважають, що запальний компонент цих захворювань опосередковується, принаймні частково, CRTH2.

Захворювання, що характеризуються реперфузією, мають запальний компонент, який, як вважають, опосередковується, принаймні частково, CRTH2. Приклади їх включають інсульт, серцеву ішемію і таке інше. Описані сполуки і композиції можна також застосовувати для лікування зазначених розладів.

Інші захворювання і стани із запальним компонентом, який, як вважають, опосередковується CRTH2, включають мастит (молочної залози), вагініт, холецистит, холангіт або перихолангіт (жовчних протоків і тканини, що оточує печінку), хронічний бронхіт, хронічний синусит, хронічні запальні захворювання легень, які призводять до інтерстиціального фіброзу, такі як інтерстиціальні легеневі захворювання (ILD) (наприклад, ідіопатичний легеневий фіброз або ILD, пов'язане з ревматоїдним артритом, або інші автоімунні стани), алергічний пневмоніт, колагенози і саркоїдоз. Інші захворювання або стани із запальними компонентами, які піддаються лікуванню згідно з описаними тут способами, включають васкуліт (наприклад, шкірний і алергічний васкуліт, що викликають некроз), спондилоартропатії, склеродерму, атеросклероз, рес-теноз і міозит (у тому числі поліміозит, дерматомиозит), панкреатит та інсулінзалежний цукровий діабет.

У переважному варіанті здійснення винахід пропонує спосіб лікування астми, що включає введення ефективної кількості сполуки загальної формули I (і підгруп такої формули, як тут описано) пацієнту, що потребує цього.

Сполуки і композиції згідно зі способом даного винаходу можна вводити із застосуванням будь-якої кількості і будь-якого шляху введення, ефективного для лікування запального захворювання або алергічного стану. Точна необхідна кількість буде варіювати від пацієнта до пацієнта залежно від вигляду, віку і загального стану пацієнта, важкості інфекції, конкретного агента, методу його введення і таке інше. Сполуки винаходу переважно виготовляють у вигляді стандартної лікарської форми через легкість введення та однорідність дози. Вираз "стандартна лікарська форма", що застосовується тут, стосується фізично дискретної одиниці агента, придатного для пацієнта, що піддається лікуванню. Повинно бути зрозуміло, однак, що загальну добову дозу сполук і композицій даного винаходу буде вибирати лікуючий лікар із точки зору здорового глузду. Рівень конкретної ефективної дози для будь-якого конкретного пацієнта або організму буде залежати від різних чинників, що включають розлад, який піддається лікуванню, і важкість розладу; активність певної сполуки, що застосовується; конкретну композицію, що застосовується: вік, масу тіла, загальне здоров'я, стать і харчування пацієнта; час введення, шлях введення і швидкість екскреції певної сполуки, що застосовується; тривалість лікування, лікарські засоби, що застосовується в комбінації або разом з певною сполукою, що застосовується, і подібні чинники, добре відомі в галузях медицини. Термін "пацієнт", що застосовується тут, означає тварину, переважно ссавця і найпереважніше людину.

Фармацевтично прийнятні композиції даного винаходу можна вводити людям та іншим тваринам перорально, ректально, парентерально, внутрішньопорожнинним шляхом, інтравігально, внутрішньочеревинно, місцево (у вигляді порошку, мазі або крапель), трансбукально у вигляді оральної або назальної спрею або тощо, залежно від важкості інфекційного захворювання, що піддається лікуванню. У деяких варіантах здійснення сполуки винаходу можна вводити перорально або парентерально при рівнях доз від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 50мг/кг і переважно від приблизно 1мг/кг до приблизно 25мг/кг маси тіла пацієнта на день, один або декілька разів на день, для досягнення необхідної терапевтичної дії.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають, але не обмежуються перерахованим, фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. Крім активних сполук рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, що звичайно застосовуються в даній галузі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізувальні агенти та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, зародкова, оливкова, рицинова і кунжутна олії), гліцерин, тетрагідрофурфуріловий спирт, поліетиленгліколи та ефіри жирних кислот і сорбітану та їхні суміші. Крім інертних розріджувачів пероральні композиції можуть також включати ад'юванти, такі як змочу-

вальні агенти, емульгувальні і суспендувальні агенти, підсолоджувальні речовини та віддушки.

Ін'єкційні препарати, наприклад, стерильні ін'єкційні водні або олійні суспензії, можна виготовити згідно з відомим у даній галузі застосуванням придатних диспергуючих або змочувальних агентів і суспендувальних агентів. Стерильним ін'єкційним препаратом може бути також стерильний ін'єкційний розчин, суспензія або емульсія в нетоксичному, парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин у 1,3-бугандіолі. Серед прийнятних наповнювачів і розчинників, які можна застосовувати, є вода, розчин Рінгера, U.S.P, та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендувальне середовище звичайно застосовують стерильні жирні масла. Для цієї мети можна застосовувати будь-яке легке жирне масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, при одержанні ін'єкційних препаратів можна застосовувати жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Ін'єкційні препарати можна стерилізувати, наприклад, фільтруванням через затримуючий бактерії фільтр або введенням стерилізуючих агентів, у формі стерильних твердих композицій, які можна розчинити або диспергувати в стерильній воді або іншому стерильному ін'єкційному середовищі перед застосуванням.

Для пролонгування дії сполуки даного винаходу часто бажано сповільнити абсорбцію сполуки з підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Це можна виконати застосуванням рідкої суспензії кристалічної або аморфної речовини з поганою розчинністю у воді. Швидкість абсорбції сполуки потім залежить від її швидкості розчинення, яка, у свою чергу, може залежати від розміру кристалів і кристалічної форми. В альтернативному випадку уповільнену абсорбцію парентерально введеної форми сполуки можна досягнути розчиненням або суспендуванням сполуки в масляному наповнювачі. Ін'єкційні форми депо виготовляють утворенням мікрокапсульних матриць сполуки в полімерах, що піддаються біорозкладу, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від відношення сполуки до полімеру і природи конкретного полімеру, що застосовується, можна регулювати швидкість вивільнення сполуки. Приклади інших полімерів, що піддаються біорозкладу, включають полі(ортоєфіри) і полі(ангідриди). Ін'єкційні препарати типу депо одержують також уловлюванням сполуки в ліпосомах або мікроемульсіях, які сумісні з тканинами тіла.

Композиціями для ректального або вагінального введення переважно є супозиторії, які можна виготовити змішуванням сполук даного винаходу з придатними не подразнюючими ексципієнтами або носіями, такими як какао-олія, поліетиленгліколь або віск для супозиторію, які є твердими при температурі навколишнього середовища, але є рідкими при температурі тіла і тому плавляться в прямій кишці або вагінальній порожнині, і вивільняють активну сполуку.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пілюлі, порошки і гранули. У таких твердих лікарських формах активні сполуки змішують, принаймні, з одним іне-

ртним, фармацевтично прийнятним ексципієнтом або носієм, таким як цитрат натрію або дикальційфосфат, і/або а) наповнювачами або сухими розріджувачами, такими як крохмаль, лактоза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, б) зв'язувальними речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і аравійська камедь, с) зволожувачами, такими як гліцерин, d) дезінтегрувальними агентами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію, e) агентами, що сповільнюють розчинення, такими як парафін, f) прискорювачами абсорбції, такими як четвертинні амонієві сполуки, g) змочувальними агентами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і моностеарат гліцерину, h) абсорбентами, такими як каолінова або бентонітова глина, та i) зм'яцувальними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколи, лаурилсульфат натрію та їхніми сумішами. У разі капсул, таблеток і пілюль лікарська форма може включати також буферні агенти.

Тверді композиції схожого типу можна також застосовувати у ролі наповнювачів у м'які і тверді желатинові капсули із застосуванням таких ексципієнтів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколи з високою молекулярною масою і таке інше. Тверді лікарські форми таблеток, драже, капсул, пілюль і гранул можна одержати з покриттями та оболонками, такими як ентérosолубільні покриття та інші покриття, добре відомі в галузі виготовлення фармацевтичних препаратів. Вони можуть необов'язково містити агенти, що додають непрозорість композиції, і можуть бути композиціями, які вивільняють активний інгредієнт(и) тільки або переважно в певній частині кишечнику, необов'язково, уповільненим чином. Приклади "закладених" композицій, які можна застосовувати, включають полімерні речовини і віск. Тверді композиції схожого типу можна також застосовувати у ролі наповнювачів у м'які і тверді желатинові капсули із застосуванням таких ексципієнтів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколи з високою молекулярною масою і таке інше.

Активна сполука може бути також в мікрокапсульованій формі з одним або декількома відміченими вище ексципієнтами. Тверді лікарські форми таблеток, драже, капсул, пілюль і гранул можна одержати з покриттями та оболонками, такими як ентérosолубільні покриття, покриття з регульованим вивільненням та інші покриття, добре відомі в галузі виготовлення фармацевтичних препаратів. У таких твердих лікарських формах активна сполука може бути змішана, принаймні, з одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі лікарські форми можуть включати також, як у звичайній практиці, додаткові речовини, інші, ніж інертні розріджувачі, наприклад, що застосовуються при виготовленні таблеток зм'яцувальні речовини та інші допоміжні речовини, що застосовуються при виготовленні таблеток, такі як стеарат магнію і мікрокристалічна целюлоза. У разі капсул, таблеток і пілюль лікарські форми можуть включати також буферні агенти. Вони

можуть необов'язково містити агенти, що додають непрозорість, і можуть бути також композицією, яка вивільняє активний інгредієнт(и) тільки або переважно в певній частині кишечника, необов'язково сповільненим чином. Приклади закладених композицій, які можна застосовувати, включають полімерні речовини і віск.

Лікарські форми для місцевого або черезшкірного введення сполуки даного винаходу включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, форми для інгаляції або пластири. Активний компонент змішують у стерильних умовах із фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими потрібними консервантами або буферами, які можуть бути необхідними. Розглядаються також офтальмічний препарат, вушні краплі, очні краплі, як такі, що знаходяться в межах обсягу даного винаходу. Крім того, даний винахід розглядає застосування черезшкірних пластрів, які мають додаткову перевагу в забезпеченні регульованої доставки сполуки в тіло. Такі лікарські форми можна виготовити розчиненням або суспендуванням сполуки у придатному середовищі. Для підвищення проходження сполуки через шкіру можна також застосовувати агенти, що посилюють абсорбцію. Швидкість можна регулювати або застосуванням мембрани для регуляції швидкості, або дисперсуванням сполуки в полімерній матриці або гелі.

Повинно бути також зрозумілим, що сполуки і фармацевтично прийнятні композиції даного винаходу можна застосовувати в комбінованих терапіях, тобто сполуки і фармацевтично прийнятні композиції даного винаходу можна вводити одночасно, перед або після введення сполук і композицій однієї або декількох інших необхідних терапій або медичних процедур. У конкретній комбінації терапій (терапій або процедур) для застосування в комбінованій схемі треба брати до уваги сумісність необхідних терапій і/або процедур і необхідну терапевтичну дію, яку потрібно досягнути. Повинно бути також зрозумілим, що терапії, які застосовуються, можуть забезпечити необхідну дію для одного і того ж розладу (наприклад, сполуки винаходу можна вводити спільно з іншим агентом, що застосовується для лікування того ж розладу), або вони можуть забезпечити різні дії (наприклад, усунення будь-яких негативних дій). Застосовувані тут додаткові терапевтичні агенти, які звичайно вводять для лікування або профілактики конкретного захворювання або стану, відомі як "придатні для захворювання, що піддається лікуванню або стану".

Наприклад, сполуки винаходу можна також вводити в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними агентами, такими як теофілін, (β -адренергічні бронхолітичні засоби, кортикостероїди, антигістаміни, антиалергічні агенти, імуносупресивні агенти (наприклад, циклоспорин А, FK-506, преднізон, метилпреднізолон), гормони (наприклад, адренотропний гормон (ACTH)), цитокіни (наприклад, інтерферони (наприклад, IFN β -1a, IFN α -1b)) і такі інші.

Кількість додаткового терапевтичного агента, присутнього в композиціях даного винаходу, буде не більшою, ніж кількість, яку звичайно вводять у

композицію, що включає такий терапевтичний агент як єдиний активний агент. Переважно, кількість додаткового терапевтичного агента в даних композиціях, що описуються, буде складати приблизно від 50% до 100% кількості, звичайно присутньої в композиції, що включає такий агент як єдиний терапевтично активний агент.

Сполуку даного винаходу або її фармацевтично прийнятні композиції можна також включити в композиції для покриття медичних пристроїв, що імплантуються, таких як протези, штучні клапани серця, васкулярні трансплантати, стенти і катетери. Згідно з цим, даний винахід в іншому аспекті включає композицію для покриття пристрою, що імплантується, яка включає сполуку даного винаходу, що описується тут загалом вище і в його класах і підкласах, і носій, придатний для покриття зазначеного пристрою, що імплантується. Ще в одному аспекті даний винахід включає пристрій, що імплантується, покритий композицією, що включає сполуку даного винаходу, що описується тут загалом вище і в його класах і підкласах, і носій, придатний для покриття зазначеного пристрою, що імплантується.

Інший аспект винаходу стосується способу інгібування активності CRTH2 у біологічному зразку або в організмі пацієнта, який включає введення пацієнту або контактування зазначеного біологічного зразка зі сполукою формули I або композицією, що включає зазначену сполуку. Термін "біологічний зразок", що застосовується тут, включає, без обмеження перерахуванням, клітинні культури або їхні екстракти; біопсійний матеріал, одержаний із ссавця, або його екстракти, і кров, слину, сечу, екскременти, сперму, сльози або інші рідини тіла або їхні екстракти.

Інгібування активності CRTH2 у біологічному зразку є корисним для різних цілей, які відомі фахівцям в даній галузі. Приклади таких цілей включають, але не обмежуються перерахуванням, переливання крові, трансплантацію органів, зберігання біологічних зразків і біологічні аналізи.

Експериментальні методики

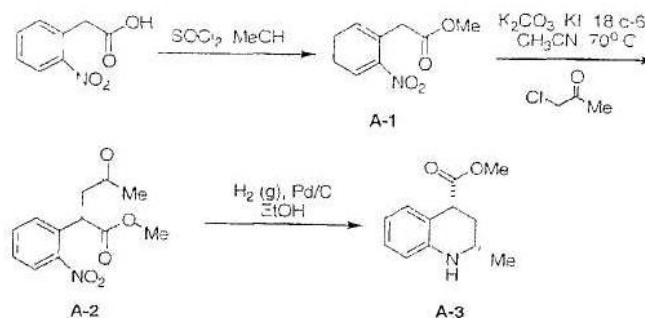
Загальна. Всі реакції, що включають чутливі до повітря реагенти, проводили в атмосфері азоту. Застосовували реагенти, що одержуються від комерційних постачальників, якщо не обумовлено особливо. Дані ^1H ЯМР реєстрували із застосуванням приладу Bruker UltraShield 300МГц/54мм, оснащеного автоматичним пробовідбірником Bruker B-ACS60, або приладу Varian 300МГц. Проміжні сполуки і кінцеві сполуки очищали флеш-хроматографією із застосуванням одного з наступних приладів: 1. 4-канальний Quad УФ-флеш-колектор, оснащений модулем насосів Quad 1 і модулем картриджів Quad 12/25. 2. 12-канальний Quad УФ-флеш-колектор Biotage, оснащений модулем насосів Quad 3 і модулем картриджів Quad. 3. Прилад комбі-флеш-хроматографії ISCO. Спектри РХ/МС одержували із застосуванням рідинного хроматографа (ДХ) MicR^oMass Platform (C18-колонка Phenomenex, 5 мікрон, 50×4,6мм), оснащеного Gilson 215 Liquid Handler. Стандартні умови РХ/МС були такими.

% A (Вода)	95,0	Часовий градієнт насоса РХНР 1100						
% В (Ацетонітрил)	5,0							
% Ацетату амонію	0,1	Часовий градієнт містить 4 введення, якими є:						
Потік (мл/хвилину)	2,500							
Час зупинки (хвилина)	3,8	Час	%A	%B	%C	%D	Потік	Тиск
Мінімальний тиск (бари)	0	0,00	95,0	5,0	0,0	0,0	2,500	400
Максимальний тиск (бари)	400	2,00	0,0	100,0	0,0	0,0	2,500	400
Температура печі ліворуч (0°C)	10,0	3,00	0,0	100,0	0,0	0,0	2,500	400
Температура печі праворуч (0°C)	10,0	3,05	95,0	5,0	0,0	0,0	2,000	400

Дані РХ-МС одержували із застосуванням методу "стандарт ацетат амонію", якщо не обумовлено особливо.

Синтез метилового ефіру (±)-цис-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти

Схема 1



У круглодонну колбу з магнітною мішалкою завантажують (2-нітрофеніл)оцтову кислоту (10,0г, 55,0ммоль) і метанол (70мл) в атмосфері аргону. До жовтого розчину, що утворився, при кімнатній температурі додають по краплях через краплину лійку тіонілхлорид (12,1мл, 166ммоль) (примітка: реакція дуже екзотермічна). Реакційну суміш, що утворилася, перемішують при кімнатній температурі протягом 12-18 годин і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 13,3г сирого метилового ефіру (2-нітрофеніл)оцтової кислоти у вигляді оранжевого масла. Цю речовину застосовують безпосередньо в подальших реакціях.

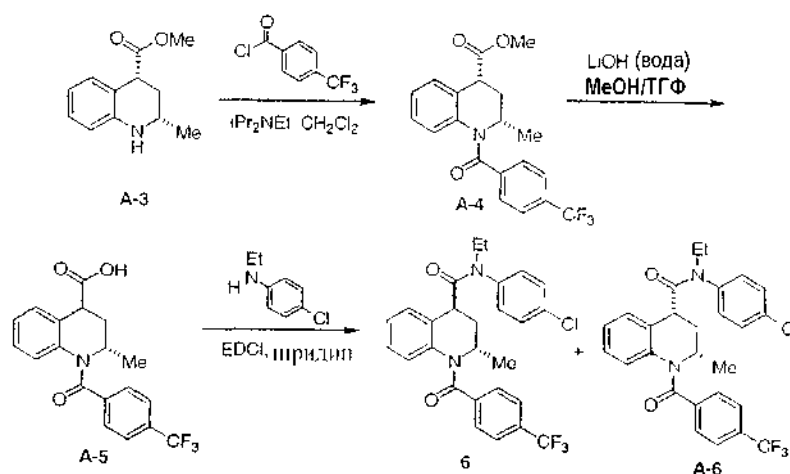
У тригорлу круглодонну колбу з магнітною мішалкою завантажують сирий метиловий ефір (2-нітрофеніл)оцтової кислоти (7,23г, 37,0ммоль), карбонат калію (46,1г, 33,3ммоль), 18-краун-6-ефір (0,650г) і йодид калію (0,650г) в атмосфері аргону. У колбу додають ацетонітрил (80мл) і суміш нагрівають при 70°C протягом однієї години. До реакційної суміші додають хлорацетон (3,50мл, 44,0ммоль) і реакційну суміш перемішують при 70°C в атмосфері аргону протягом 18-20 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через шар целіту. Фільтрат, що утворився, концентрують у вакуумі, одержуючи

при цьому 9,64г сирого речовини. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (елюент 0-40% етилацетат/гексани), одержуючи при цьому 4,74г метилового ефіру (2-нітрофеніл)-4-оксопентанової кислоти (51%).

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою завантажують метиловий ефір (2-нітрофеніл)-4-оксопентанової кислоти (4,74г, 19,1ммоль) і безводний етанол (50мл). До реакційної суміші додають 10% паладій на вугіллі (0,948г, 20мас.%) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері газоподібного водню (із балона) протягом 18-20 годин. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту і шар целіту промивають теплим етанолом. Об'єднані фільтрати концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому тверду речовину не зовсім білого кольору. Речовину очищують флеш-хроматографією Isco (0-20% етилацетат/гексани), одержуючи при цьому 2,64г метилового ефіру цис-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (68%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, д), 1,95 (1H, дд), 2,10-2,18 (1H, м), 3,34-3,46 (1H, м), 3,74 (3H, с), 3,94 (1H, дд), 6,51 (1H, дд), 6,60-6,67 (1H, м), 6,94-7,03 (2H, м). МС m/z: 206 (M+1).

Загальна методика А

Схема А



(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(4-трифторметилбензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (6)

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою завантажують метиловий ефір цис-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (556мг, 2,71ммоль) у метиленхлориді (8,00мл) в атмосфері аргону. У реакційну суміш додають 4-трифторметилбензоїлхлорид (0,61мл, 4,07ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (1,20мл, 6,89ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18-20 годин. Реакційну суміш переносять у ділильну лійку, що містить насичений розчин бікарбонату натрію (15мл), потім розводять метиленхлоридом (15мл) і енергійно струшують. Органічний шар, що утворився, відділяють, промивають насиченим розчином солі (1×20мл), сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому оранжевий залишок (1,359г). Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (елюент 20% етилацетат/гексани), одержуючи при цьому метиловий ефір цис-2-метил-1-(4-трифторметилбензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини рудувато-коричневого кольору (990мг, 97%).

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою завантажують метиловий ефір цис-2-метил-1-(4-трифторметилбензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (980мг, 2,60ммоль) у тетрагідрофурані (10,0мл). До реакційної суміші додають розчин гідроксиду літію (179мг, 7,47ммоль) у воді (10мл) із подальшим додаванням метанолу (10мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18-20 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш переносять у ділильну лійку і рН встановлюють до 2 за допомогою додавання 1N хлористоводневої кислоти. Суміш екстрагують етилацетатом (3×35мл) та об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі

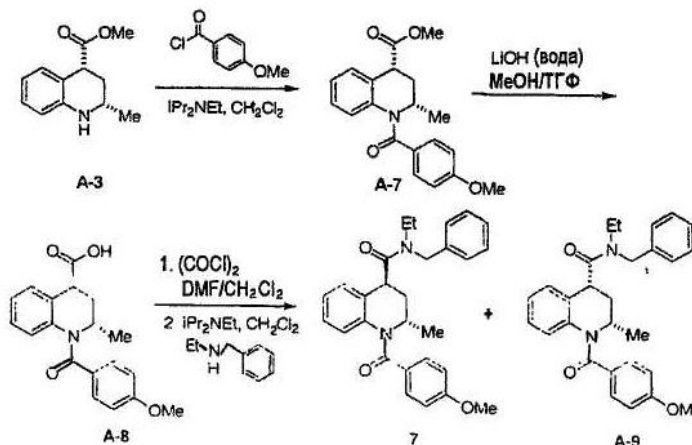
(1×50мл), сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 2-метил-1-(4-трифторметилбензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонову кислоту (суміш цис- і транс-ізомерів) у вигляді не зовсім білої твердої речовини (912мг, 97%). Суміш застосовують без очищення в подальших реакціях.

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою завантажують 2-метил-1-(4-трифторметилбензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонову кислоту (886мг, 2,44ммоль) у безводному піридині (25,0мл). До реакційної суміші додають N-етил-пхлоранілін (0,410мл, 2,95ммоль) із подальшим додаванням EDCI (833мг, 4,34ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 18-20 годин. Реакційну суміш виливають у суміш 1:1 вода/насичений розчин солі (50мл) і екстрагують етилацетатом (3×35мл). Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі (1×50мл), сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому коричневий залишок. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат), одержуючи при цьому (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(4-трифторметилбензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (39%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,02 (д, 3H), 1,12 (т, 3H), 1,64-1,74 (м, 1H), 2,49-2,58 (м, 1H), 3,59-3,72 (м, 1H), 3,77-3,90 (м, 2H), 5,03-5,14 (м, 1H), 6,35-6,41 (м, 1H), 6,74-6,84 (м, 2H), 6,89-6,95 (м, 1H), 7,17-7,25 (м, 2H), 7,44-7,52 (м, 2H), 7,63-7,69 (м, 2H). MS m/z: 501 (M+1).

Загальна методика В

Загальна методика В

Схема 3



Бензилетиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоної кислоти (7)

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою завантажують метиловий ефір цис-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоної кислоти (5,42г, 26ммоль) у дихлорметані (100мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають N,N-діізопропілетиламін (11,8мл, 68ммоль) із подальшим додаванням п-анізоїлхлориду (6,31г, 37ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18-20 годин і виливають у насичений бікарбонат натрію (1000мл), розводять дихлорметаном (50мл) і енергійно струшують. Органічний шар, що утворився, відділяють, промивають насиченим розчином солі (1×100мл), сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому масляний залишок. До залишку додають діетиловий ефір (50мл) і білу тверду речовину, що утворилася, збирають за допомогою фільтрування з відсмоктуванням, одержуючи при цьому метиловий ефір цис-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоної кислоти (6,94г, 78%).

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою завантажують метиловий ефір цис-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоної кислоти (3,00г, 8,8ммоль) у безводному тетрагідрофурані (70мл). До реакційної суміші додають розчин гідроксиду літію (423мг, 18ммоль) у воді (24мл) із подальшим додаванням метанолу (24мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18-20 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш переносять у ділільну лійку і pH встановлюють до 2 за допомогою додавання 1N хлористоводневої кислоти. Суміш екстрагують етилацетатом (3×35мл) і об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі (1×50мл), сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі і до залишку, що утворився, додають діетиловий ефір

(50мл). Осаджену тверду речовину збирають за допомогою фільтрування з відсмоктуванням, одержуючи при цьому 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонову кислоту у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів (2,71г, 95%). ¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 1,22 (д, 3H), 1,63 (ддд, 1H), 2,94 (ддд, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,89 (дд, 1H), 4,83-4,91 (м, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,72-6,76 (м, 2H), 6,95 (ддд, 1H), 7,11 (ддд, 1H), 7,26-7,35 (м, 3H). MS m/z=326 (M+1).

1-(4-Метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонову кислоту (2,00г, 6,15ммоль) суспендують у метиленхлориді (50мл). Додають одну краплю диметилформаміду з подальшим додаванням оксалілхлориду (1,56г, 1,07ммоль). Суспензія стає гомогенною при перемішуванні. Через 2 години жовтий розчин концентрують при зниженому тиску і піддають азеотропній перегонці з толуолом. До розчину хлорангідриду кислоти (120мг, 349ммоль), що утворився, у метиленхлориді (1мл) додають діізопропілетиламін (451мкл, 0,349ммоль) із подальшим додаванням етилбензиламіну (71мг, 77мкл, 0,523ммоль). Суміш струшують протягом ночі при кімнатній температурі. Після завершення реакції реакційну суміш розводять етилацетатом, промивають насиченим бікарбонатом натрію (водним) і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому сирий амід. Очищення хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю гексан/етилацетат із градієнтом), одержуючи при цьому чистий бензилетиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоної кислоти (53мг, 34%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,98 (д, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,74 (ддд, 1H), 2,52 (ддд, 1H), 3,62-3,92 (м, 8H), 5,03-5,13 (м, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,72-6,84 (м, 4H), 6,86-6,92 (м, 1H), 7,19-7,23 (м, 2H), 7,43-7,54 (м, 4H). MS m/z: 443 (M+1).

Етил-(4-трифторметилфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоної кислоти (1)

Етил-(4-трифторметилфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(4-трифторметилфеніл)амін. Сирий етил-(4-трифторметилфеніл)амід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає етил-(4-трифторметилфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,99 (д, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,71-1,79 (м, 1H), 2,53-2,62 (м, 1H), 3,69-4,00 (м, 6H), 5,06-5,12 (м, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,74-6,91 (м, 5H), 7,41 (д, 2H), 7,51 (д, 2H), 7,77 (д, 2H). МС m/z : 497 (M^+).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-[2-(4-метоксифеніл)ацетил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (2)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-[2-(4-метоксифеніл)ацетил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на 4-метоксифенілацетилхлорид. Сирий (4-хлорфеніл)етиламід 1-[2-(4-метоксифеніл)ацетил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення флеш-хроматографією (дихлорметан/метанол, градієнт: 99/1 98/2) дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-[2-(4-метоксифеніл)ацетил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (24%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,96 (д, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,40-1,50 (м, 1H), 2,45-2,56 (м, 1H), 3,60-3,70 (м, 1H), 3,75 (кв, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,98-5,10 (м, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,90 (д, 2H), 7,00-7,23 (м, 5H), 7,30 (м, 2H), 7,45 (д, 2H). МС m/z : 477/479 ($M+1$).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(піримідин-5-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (3)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(піримідин-5-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на піримідин-5-карбонілхлорид. Піримідин-5-карбонілхлорид одержують взаємодією піримідин-5-карбонової кислоти з оксалілхлоридом і диметилформамідом у метиленхлориді. Сирий (4-хлорфеніл)етиламід 2-метил-1-(піримідин-5-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення хроматографією на силікагелі (2% метанол/метиленхлорид) дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(піримідин-5-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,02-1,18 (м, 6H), 1,65-1,75 (м, 1H), 2,50-2,60 (м, 1H), 3,60-3,70 (м, 1H), 3,80 (кв, 2H), 4,98-5,10 (м, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,90-7,00 (м, 2H), 7,20 (д, 2H), 7,50 (д, 2H), 8,85 (с, 2H), 9,15 (с, 1H). МС m/z : 435/437 ($M+1$).

Метилловий ефір (±)-транс-4-{етил-[1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбоніл]аміно}бензойної кислоти (4)

Метилловий ефір (±)-транс-4-{етил-[1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбоніл]аміно}бензойної кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на метилловий ефір 4-етиламінобензойної кислоти. Сирий метилловий ефір 4-{етил-[1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбоніл]аміно}бензойної кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає метилловий ефір (±)-транс-4-{етил-[1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбоніл]аміно}бензойної кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,97 (д, 3H), 1,19 (т, 3H), 1,72-1,81 (м, 1H), 2,52-2,61 (м, 1H), 3,71-3,78 (м, 4H), 3,89-3,93 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 5,06-5,12 (м, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,75-6,90 (м, 5H), 7,36 (д, 2H), 7,51 (д, 2H), 7,87 (д, 2H). МС m/z : 487 (M^+), 459.

(4-Хлорбензил)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (5)

(4-Хлорбензил)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на N-етил-4-хлорбензиламін. ^1H ЯМР (CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 1,07-1,28 (м, 6H), 1,83 (ддд, 0,4H), 2,03 (ддд, 0,6H), 2,42-2,64 (м, 1H), 3,39-3,52 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,07-4,28 (м, 1H), 4,50-4,72 (м, 2H), 4,99-5,20 (м, 1H), 6,49-7,53 (м, 12H). МС m/z : 381 ($M+1$).

Бензиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (8)

Бензиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на бензиламін. Сирий продукт виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення ВЕРХ дає бензиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,20 (д, 3H), 1,81 (ддд, 1H), 2,75-2,86 (м, 1H), 3,70-3,78 (м, 4H), 4,34-4,40 (м, 2H), 4,79-4,88 (м, 1H), 5,85-5,94 (м, 1H), 6,61-6,67 (м, 2H), 6,75 (д, 1H), 6,97-7,16 (м, 5H), 7,18-7,24 (м, 5H). МС m/z : 415 ($M+1$).

Етиловий ефір (±)-транс-4-(4-{[4-хлорфеніл]етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоніл}фенокси)масляної кислоти (9) та етиловий ефір (±)-цис-4-(4-{[4-хлорфеніл]етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоніл}фенокси)масляної кислоти (10)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-гідроксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (585мг, 1,30ммоль) розчиняють у диметилформаміді (20мл). Додають карбонат калію (1,5г) із подальшим додаванням етил-4-бромбутирату (2,53г, 1,9мл, 13ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 90°C і перемішують в атмосфері азоту протягом ночі. Після завершення перемішування реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Шар розчинника декантують і концентрують. Залишок розчиняють в етилацетаті. Залишкові тверді речовини в реакційній колбі промивають етилацетатом і промивальні рідини об'єд-

нують із фільтратом, розчином в етилацетаті. Об'єднані шари етилацетату промивають водою (3×) і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому сирий продукт. Сирий продукт є сумішшю цис- і транс-ізомерів внаслідок рацемізації в умовах алкілування. Суміш очищають хроматографією на силікагелі (градієнт суміші етилацетат/гексани), одержуючи при цьому чистий етиловий ефір (±)-транс-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл}фенокси)масляної кислоти у вигляді піни (88%) і чистий етиловий ефір (±)-цис-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл}фенокси)масляної кислоти. Дані для транс-ізомеру: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,97 (д, 3Н), 1,13 (т, 3Н), 1,24 (т, 3Н), 1,73 (ддд, 1Н), 2,01-2,14 (м, 2Н), 2,41-2,59 (м, 3Н), 3,61-4,00 (м, 5Н), 4,06-4,18 (м, 2Н), 5,01-5,14 (м, 1Н), 6,44 (д, 1Н), 6,68-6,84 (м, 4Н), 6,89 (дд, 1Н), 7,16-7,27 (м, 2Н), 7,42-7,51 (м, 4Н). МС m/z : 563 (M+1).

(4-Хлор-3-трифторметилфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (11)

(4-Хлор-3-трифторметилфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)амін. Сирий (4-хлор-3-трифторметилфеніл)етиламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-хлор-3-трифторметилфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,02 (д, 3Н), 1,13 (т, 3Н), 1,64-1,72 (м, 1Н), 2,58-2,67 (м, 1Н), 3,59-3,69 (м, 1Н), 3,76 (с, 3Н), 3,85-3,97 (м, 2Н), 5,02-5,12 (м, 1Н), 6,49 (д, 1Н), 6,60-6,62 (м, 1Н), 6,75 (д, 2Н), 6,80-6,89 (м, 2Н), 7,39 (дд, 1Н), 7,46-7,51 (м, 3Н), 7,64 (д, 1Н). МС m/z : 531 (M+1), 533 (M+2).

Етил-м-толіламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (12)

Етил-м-толіламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-м-толіламін. Сирий етил-м-толіламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає етил-м-толіламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,96 (д, 3Н), 1,15 (т, 3Н), 1,74-1,82 (м, 1Н), 2,53 (с, 3Н), 2,50-2,59 (м, 1Н), 3,68-3,77 (м, 4Н), 3,85-3,91 (м, 2Н), 5,07-5,13 (м, 1Н), 6,44 (д, 1Н), 6,78-6,93 (м, 5Н), 7,08 (ушир, с, 2Н), 7,22 (д, 2Н), 7,51-7,54 (м, 2Н). МС m/z : 444 (M+1).

(±)-транс-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл}фенокси)-2,2-диметилоцтова кислота (13) і (±)-цис-4-(4-{4-[(4-

хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл}фенокси)-2,2-диметилоцтова кислота (39)

(±)-транс-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл}фенокси)-2,2-диметилоцтову кислоту одержують за процедурами синтезу (±)-транс-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл}фенокси)масляної кислоти з (4-хлорфеніл)етиламіду (±)-транс-1-(4-гідроксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. Етил-4-бромбутират замінюють на етил-2-бромізобутират. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,97 (д, 3Н), 1,12 (т, 3Н), 1,54 (с, 3Н), 1,56 (с, 3Н), 1,67-1,75 (м, 1Н), 2,47-2,58 (м, 1Н), 3,57-3,73 (м, 1Н), 3,76-3,90 (м, 2Н), 5,06-5,11 (м, 1Н), 6,42 (д, 1Н), 6,73-6,92 (м, 5Н), 7,19-7,28 (м, 2Н), 7,46 (д, 4Н). Цис: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,15 (д, 3Н), 1,24 (т, 3Н), 1,53 (с, 3Н), 1,55 (с, 3Н), 1,63-1,76 (м, 1Н), 2,47-2,58 (м, 1Н), 3,29-3,34 (м, 1Н), 3,74-3,87 (м, 1Н), 3,97-4,14 (м, 1Н), 6,38 (д, 1Н), 6,56-6,61 (м, 2Н), 6,85-6,96 (т, 1Н), 7,07-7,21 (м, 5Н), 7,32 (д, 3Н). МС m/z : 536 (M+1).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-цис- і (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (14).

У круглодонну колбу завантажують (4-хлорфеніл)етиламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти в безводному ТГФ (10,0мл) в атмосфері аргону. У реакційну суміш додають гексаметилдисилазид літію (2,10мл 1М розчину в ТГФ) через шприц. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Почім додають метилйодид (0,44мл, 7,1ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом додаткових 18 годин. Реакційну суміш розводять водою (10мл), переносять у ділильну лійку та екстрагують етилацетатом (3×30мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (1×70мл), сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому (4-хлорфеніл)етиламід суміші (±)-цис- і (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2,4-диметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонічних кислот у вигляді жовтої твердої речовини (309мг), що містить (4-хлорфеніл)етиламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. МС m/z 477 (M+1).

Етил-(4-ізопропілфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (15)

Етил-(4-ізопропілфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(4-ізопропілфеніл)амін. Сирий етил-(4-ізопропілфеніл)амід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає етил-(4-ізопропілфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,96 (д, 3Н), 1,15 (т, 3Н), 1,28 (д, 6Н), 1,72-1,81 (м, 1Н),

2,50-2,59 (м, 1Н), 2,92-3,01 (м, 1Н), 3,64-3,73 (м, 1Н), 3,75 (с, 3Н), 3,81-3,93 (м, 2Н), 5,04-5,14 (м, 1Н), 6,43 (д, 1Н), 6,69-6,91 (м, 5Н), 7,17 (д, 2Н), 7,32 (д, 2Н), 7,52 (д, 2Н). МС m/z: 471 (M⁺), 472 (M+1).

(±)-цис-4-(4-{4-[(4-Хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл}фенокси)масляна кислота (16) і (±)-транс-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл}фенокси)масляна кислота (19)

Етиловий ефір (±)-транс-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл}фенокси)масляної кислоти (520мг, 0,923ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (15мл). Додають розчин гідроксиду літію (77мг, 1,8ммоль) у воді (5мл). Додають етанол доти, поки реакційна суміш не стане гомогенною. Розчин, що утворився, залишають для перемішування при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрують для видалення етанолу і тетрагідрофурану. Водну суміш, що утворилася, підкисляють концентрованою хлористоводневою кислотою до досягнення рН=1-2. Гетерогенну суміш відразу екстрагують етилацетатом (2×75мл). Екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишком є суміш цис- і транс-ізомерів. Частину сирого залишку очищають ВЕРХ, одержуючи при цьому чисту (±)-транс-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл}фенокси)масляну кислоту і чисту (±)-цис-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл}фенокси)масляну кислоту. Суміш, що залишилася, застосовують без додаткового очищення в подальших реакціях. Дані для транс-ізомеру: ¹Н ЯМР (CD₃OD) δ: 0,97 (д, 3Н), 1,12 (т, 3Н), 4,73 (ддд, 1Н), 2,00-2,13 (м, 2Н), 2,47-2,58 (м, 3Н), 3,61-3,99 (м, 5Н), 5,02-5,12 (м, 1Н), 6,44 (д, 1Н), 6,68-6,74 (м, 2Н), 6,75-6,83 (м, 2Н), 6,85-6,92 (м, 1Н), 7,17-7,25 (м, 3Н), 7,42-7,51 (м, 4Н). МС m/z: 535 (M+1).

Етил-(4-нітрофеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (17)

Етил-(4-нітрофеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(4-нітрофеніл)амін. Сирий етил-(4-нітрофеніл)амід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає етил-(4-нітрофеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 0,96 (д, 3Н), 1,15 (т, 3Н), 1,75-1,83 (м, 1Н), 2,48-2,57 (м, 1Н), 3,65-3,77 (м, 4Н), 3,83-3,90 (м, 2Н), 5,05-5,15 (м, 1Н), 6,43 (д, 1Н), 6,74-6,81 (м, 3Н), 6,88-6,91 (м, 2Н), 7,15 (д, 2Н), 7,26-7,29 (м, 2Н), 7,52-7,55 (м, 2Н). МС m/z: 474 (M+1).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(3-метилізоксазол-5-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (18)

До 0,5М розчину метоксида натрію в метанолі (48мл, 24ммоль) додають розчин нітроетану (1,7мл, 24ммоль) у диметилацетаміді (18мл) в атмосфері азоту. Після охолодження суміші до 5°C додають ацетилхлорид (1,7мл, 24ммоль) і етилпропіонат (2,4мл, 24ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і розподіляють між водою та етилацетатом. Органічний шар відділяють і промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому оранжеве масло (3,7 г). Сиру речовину очищають флеш-хроматографією (10% етилацетат/гексани), одержуючи при цьому етиловий ефір 3-метилізоксазол-5-карбонової кислоти у вигляді білих кристалів (900мг, 24%).

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою завантажують етиловий ефір 3-метилізоксазол-5-карбонової кислоти (900мг, 5,8ммоль) у тетрагідрофурані (2,0мл). До реакційної суміші додають розчин гідроксиду натрію (465мг, 11,6ммоль) у воді (2мл) із подальшим додаванням метанолу (4мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18-20 годин у атмосфері аргону. Реакційну суміш переносять у ділільну ліжку і рН встановлюють до 2 за допомогою додавання 1Н хлористоводневої кислоти. Суміш екстрагують етилацетатом (3×35мл) і об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі (1×50мл), сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 3-метилізоксазол-5-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (660мг, 90%). Тверду речовину застосовують без очищення в наступній реакції.

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(3-метилізоксазол-5-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на 3-метилізоксазол-5-карбонілхлорид, 3-Метилізоксазол-5-карбонілхлорид одержують взаємодією попередньо одержаної 3-метилізоксазол-5-карбонової кислоти з оксалілхлоридом і диметилформамідом у метиленхлориді. Крім того, тільки 1,2 еквіваленти гідроксиду літію застосовують у стадії гідролізу складного ефіру. Сирий (4-хлорфеніл)етиламід 2-

метил-1-(3-метилізоксазол-5-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол, градієнт: 99,5/0,5 - >99/1) дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(3-метилізоксазол-5-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (24%). ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,02 (т, 3Н), 1,13 (д, 3Н), 1,40-1,50 (м, 1Н), 2,25 (с, 3Н), 2,70-2,80 (м, 1Н), 3,40-3,52 (м, 1Н), 3,80 (кв, 2Н), 4,95-5,10 (м, 1Н), 6,35 (д, 1Н), 6,42 (с, 1Н), 6,70 (д, 1Н), 6,90 (т, 1Н), 7,00 (т, 1Н), 7,10 (д, 2Н), 7,40 (д, 2Н). МС m/z: 438/440 (M+1).

Етил-(4-імідазол-1-ілфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (20)

Етил-(4-імідазол-1-ілфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-

4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(4-імідазол-1-ілфеніл)амін. Сирий етил-(4-імідазол-1-ілфеніл)амід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає етил-(4-імідазол-1-ілфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,98 (д, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,73-1,84 (м, 1H), 2,48-2,64 (м, 1H), 3,75 (ушир.с, 4H), 3,84-3,98 (м, 2H), 5,00-5,15 (м, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,73-6,89 (м, 5H), 7,24 (ушир.с, 1H), 7,32-7,40 (м, 3H), 7,51 (ушир.с, 4H), 7,91 (ушир.с, 1H). МС m/z : 495 (M^+).

(4-Хлорфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (21)

(4-Хлорфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на 4-хлоранілін. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,18 (д, 3H), 1,74-1,85 (м, 1H), 2,87 (ддд, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,82 (дд, 1H), 4,83-4,95 (м, 1H), 6,61-6,67 (м, 2H), 6,76 (д, 1H), 6,99-7,13 (м, 2H), 7,14-7,21 (м, 2H), 7,25-7,31 (м, 3H), 7,36-7,43 (м, 2H), 7,87 (с, 1H). МС m/z : 435 ($M+1$).

(4-Хлор-3-метилфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (22)

(4-Хлор-3-метилфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(4-хлор-3-метилфеніл)амін. Сирий (4-хлор-3-метилфеніл)етиламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-хлор-3-метилфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,99 (д, 3H), 1,14 (т, 3H), 1,72-1,80 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,50-2,59 (м, 1H), 3,62-3,73 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,79-3,92 (м, 2H), 5,07-5,13 (м, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,74-6,83 (м, 4H), 6,88-6,93 (м, 1H), 7,04-7,06 (м, 1H), 7,13 (ушир.с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,52 (д, 2H). МС m/z : 477 (M^+).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-(6-метоксипіридин-3-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (23)

Застосовують таку ж методику, як для одержання (4-хлорфеніл)етиламіду (±)-транс-1-(6-метоксипіридин-3-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-(6-метоксипіридин-3-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (4%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,10 (д, 3H), 1,25 (т, 3H), 1,70-1,80 (м, 1H), 2,45-2,55 (м, 1H), 3,30-3,40 (дд, 1H), 3,75-3,85 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 4,05-4,15 (м, 1H), 4,55-4,65 (м, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,10-7,20 (м, 4H), 7,35 (д, 2H), 7,70 (с, 1H). МС m/z : 464/466 ($M+1$).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(3-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (24)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(3-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на 3-метоксибензоїлхлорид. Сирий (4-хлорфеніл)етиламід 1-(3-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(3-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (24%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,96 (д, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,71-1,80 (м, 1H), 2,45-2,56 (м, 1H), 3,58-3,65 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,77-3,93 (м, 2H), 4,98-5,10 (м, 1H), 6,44-6,52 (д, 1H), 6,70-6,74 (д, 1H), 6,76-6,91 (м, 3H), 7,06-7,15 (м, 4H), 7,21 (с, 1H), 7,41-7,49 (д, 2H). МС m/z : 463 ($M+1$).

(3,4-Дихлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (25)

(3,4-Дихлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(3,4-дихлорфеніл)амін. Сирий (3,4-дихлорфеніл)етиламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (3,4-дихлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,01 (д, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,70-1,79 (м, 1H), 2,51-2,61 (м, 1H), 3,59-3,70 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,79-3,92 (м, 2H), 5,06-5,13 (м, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,74-6,92 (м, 5H), 7,13 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,56 (д, 1H). МС m/z : 497 ($M+1$), 499 ($M+3$).

Діетиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (26)

Діетиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на діетиламін. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,10-1,29 (м, 9H), 1,97 (ддд, 1H), 2,51 (ддд, 1H), 3,38-3,53 (м, 4H), 4,15 (дд, 1H), 5,06-5,17 (м, 1H), 6,49 (д, 1H), 6,70-6,75 (м, 2H), 6,82 (ддд, 1H), 6,90-7,03 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 2H). МС m/z : 381 ($M+1$).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(2-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (27)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(2-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на 2-метоксибензоїлхлорид. Сирий (4-хлорфеніл)етиламід 1-(2-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів.

Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(2-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (12%). МС m/z: 463 (M+1).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-[4-(3-карбамоїлпропокси)бензоїл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (28) і (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-[4-(3-карбамоїлпропокси)бензоїл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (31)

Суміш (±)-цис- і транс-4-(4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл)фенокси)масляних кислот (293мг, 0,548ммоль) розчиняють у диметилформаміді (5мл). Додають гідроксибензотриазол (111мг, 0,82ммоль) і діізопропілетиламін (283мг, 382мкл, 2,19ммоль). До реакційної суміші, що утворилася, додають гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію (313мг, 0,82ммоль). Реакційну суміш залишають для перемішування при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і додають хлорид амонію (60мг, 1,07ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції суміш концентрують у вакуумі. Залишок, що утворився, розчиняють в етилацетаті і промивають двічі водою. Екстракти промивають насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Сирий залишок є сумішшю цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (метиленхлорид/метанол, градієнт) дає чистий (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-[4-(3-карбамоїлпропокси)бензоїл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (86%), а також чистий (4-хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-[4-(3-карбамоїлпропокси)бензоїл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. Дані для транс-ізомеру: ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 0,97 (д, 3Н), 1,11 (т, 3Н), 1,72 (ддд, 1Н), 2,03-2,13 (м, 2Н), 2,34-2,41 (м, 2Н), 2,52 (ддд, 1Н), 3,59-3,73 (м, 1Н), 3,77-3,89 (м, 2Н), 3,91-3,97 (м, 2Н), 5,00-5,10 (м, 1Н), 5,47 (ушир.с, 1Н), 5,72 (ушир.с, 1Н), 6,44 (д, 1Н), 6,68-6,82 (м, 4Н), 6,88 (дд, 1Н), 7,16-7,22 (м, 2Н), 7,43-7,50 (м, 4Н). МС m/z: 534 (M+1).

(±)-транс-(3-Діетиламінопіразол-1-іл)-[1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл]метанон (29)

(±)-транс-(3-Діетиламінопіразол-1-іл)-[1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл]метанон одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на N,N-діетил-1Н-піразол-3-амін. Очищення ВЕРХ дає чистий (±)-транс-(3-діетиламінопіразол-1-іл)-[1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл]метанон. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,15-1,31 (м, 9Н), 2,06 (ддд, 1Н), 2,75-2,86 (м, 1Н), 3,33-3,43 (м, 4Н), 3,74 (с, 3Н), 5,00-5,13 (м, 2Н), 5,96 (д, 1Н), 6,50-6,56 (м, 1Н), 6,67-6,73 (м, 2Н), 6,87 (ддд, 1Н), 6,97 (ддд, 1Н), 7,28 (дд, 1Н), 7,37-7,44 (м, 2Н), 8,05 (д, 1Н). МС m/z=447 (M+1).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(6-метоксипіридин-3-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (30)

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою завантажують метиловий ефір цис-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (400мг, 1,95ммоль) у метиленхлориді (4,00мл) в атмосфері азоту. У реакційну суміш додають 6-хлорнікотиноїлхлорид (480мг, 2,73ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (0,95мл, 5,46ммоль) через шприц. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18-20 годин. Реакційну суміш переносять у ділительну лійку, що містить насичений розчин бікарбонату натрію (15мл), потім розводять метиленхлоридом (15мл) та енергійно струшують. Органічний шар, що утворився, відділяють, промивають насиченим розчином солі (1×20мл), сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому оранжевий залишок (800мг). Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (1% метанол/метиленхлорид), одержуючи при цьому метиловий ефір цис-1-(6-хлорпіридин-3-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (630мг, 94%).

До розчину метилового ефіру цис-1-(6-хлорпіридин-3-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (620мг, 1,8ммоль) у диметилловому ефірі етиленгліколю (6,00мл) додають при 0°C 5М розчин метоксиду натрію в метанолі (3,3мл, 16,2ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш підкисляють до рН 1 додаванням водної 1Н хлористоводневої кислоти та екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 1-(6-метоксипіридин-3-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (190мг, 32%).

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою завантажують 1-(6-метоксипіридин-3-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоніву кислоту (190мг, 0,58ммоль) у безводному піридині (1,5мл). До реакційної суміші додають N-етил-пхлоранілін (185мг, 1,19ммоль) із подальшим додаванням HCl (156мг, 0,82ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 18-20 годин. Реакційну суміш виливають у воду та екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому жовте масло (350мг). Сиру речовину очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (1% метанол/метиленхлорид) із подальшим очищенням ВЕРХ, одержуючи при цьому (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(6-метоксипіридин-3-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (14%). ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,05 (д, 3Н), 1,13 (т, 3Н), 1,65-1,75 (м, 1Н), 2,50-2,60 (м, 1Н), 3,60-3,70 (м, 1Н), 3,80 (кв, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 5,02-5,10 (м, 1Н), 6,50 (д, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 6,85-7,00 (м, 2Н), 7,20 (м, 2Н), 7,50 (д, 2Н), 7,75 (д, 1Н), 8,40 (с, 1Н). МС m/z: 464/466 (M+1).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-гідроксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (32)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (1,067г, 2,30ммоль) розчиняють у метиленхлориді (20мл). Розчин охолоджують до 0°C. Через шприц додають трибромід бору (1,15г, 0,436мл, 4,61ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують. Додають дві додаткові аліквоти трибромиду бору (кожна 0,220мл) через одну годину і дві години. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години після додавання другої додаткової аліквоти трибромиду бору. Після завершення реакції реакційну суміш повільно прикопують у водний розчин гідроксиду натрію (50мл 6М розчину). Емульсію, що утворилася, екстрагують етилацетатом (2×100мл). Екстракти об'єднують, промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Сирий залишок очищають хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексани, градієнт), одержуючи при цьому чистий (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-гідроксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (91%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,97 (д, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,74 (ддд, 1H), 2,51 (ддд, 1H), 3,64-3,90 (м, 3H), 5,02-5,13 (м, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,55-6,61 (м, 2H), 6,77-6,84 (м, 2H), 6,85-6,93 (м, 1H), 7,17-7,22 (м, 2H), 7,33-7,39 (м, 2H), 7,43-7,49 (м, 2H). MS m/z: 477 (M+1).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-1-(4-метоксибензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (33)

Стадія 1. (±)-1,2,3,4-Тетрагідрокінолін-4-карбонова кислота

Хінолін-4-карбонову кислоту (580мг, 3,35ммоль) розчиняють у водному розчині гідроксиду калію (1М, 10мл). Амальгаму нікель/алюміній (3г) додають порціями протягом 1,5 години. Гетерогенну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрують через целіт® і промивають етилацетатом. рН водного шару встановлюють до 4-5 концентрованою хлористоводневою кислотою. Додають твердий хлорид натрію до насичення водного шару. Шар етилацетату відділяють. Водний шар екстрагують етилацетатом. Екстракти об'єднують, промивають мінімальною кількістю насиченого розчину солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. 1,2,3,4-Тетрагідрокінолін-4-карбонову кислоту застосовують без додатковою очищення (389мг, 66%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,95-2,08 (м, 1H), 2,22-2,37 (м, 1H), 3,23-3,34 (м, 1H), 3,39-3,49 (м, 1H), 3,79 (дд, 1H), 6,56 (д, 1H), 6,69 (дд, 1H), 7,07 (дд, 1H), 7,17 (д, 1H). MS m/z: 178 (M+1).

Стадія 2. (±)-1-(4-Метоксибензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонова кислота

1,2,3,4-Тетрагідрокінолін-4-карбонову кислоту (305мг, Е89ммоль) розчиняють у безводному тетрагідрофурані (10мл). Додають анізоїлхлорид (644мг, 3,78ммоль) із подальшим додаванням дізопропілетиламіну (733мг, 1,01мл, 15,67ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 7 днів. Суміш концентрують і

розподіляють між хлороформом і гідроксидом натрію (1М водний розчин). Екстракт у хлороформі відкидають. Водну фазу підкисляють концентрованою хлористоводневою кислотою (рН=3-4). Водну фазу потім екстрагують етилацетатом (три рази). Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Сирий продукт застосовують без додаткового очищення. MS m/z: 312 (M+1).

Стадія 3. (4-Хлорфеніл)етиламід (±)-1-(4-метоксибензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти

1-(4-Метоксибензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонову кислоту (приблизно 1,47ммоль) суспендують у метиленхлориді (10мл), до суспензії додають 1 краплю диметилформаміду. Додають оксалілхлорид (375мг, 275мкл, 2,95ммоль). У результаті відбувається енергійне виділення пухирців із подальшим розчиненням початкової речовини. Після перемішування протягом 4 годин при кімнатній температурі жовтий розчин концентрують і піддають азеотропній перегонці з толуолом для видалення надмірного оксалілхлориду. Розчин хлорангідриду кислоти, що утворився, розчиняють у метиленхлориді (10мл). Додають дізопропілетиламін (569мг, 768мкл, 4,41ммоль) із подальшим додаванням 4-хлор-N-етиланіліну (457мг, 2,93ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливають в етилацетат і промивають водою і насиченим розчином солі. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Сирий залишок очищають хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексани, градієнт), одержуючи при цьому (4-хлорфеніл)етиламід (±)-1-(4-метоксибензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (193мг) у вигляді піни. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,17 (т, 3H), 2,06-2,26 (м, 2H), 3,57-3,70 (м, 2H), 3,73-3,87 (м, 5H), 4,02 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,66-6,74 (м, 2H), 6,84 (ддд, 1H), 6,93-7,06 (м, 2H), 7,17-7,24 (м, 2H), 7,37-7,43 (м, 2H). MS m/z: 449 (M+1).

Етил-(4-етилфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (34)

Етил-(4-етилфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етил бензил амін на етил-(4-етилфеніл)амін. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,95 (д, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,26 (т, 3H), 1,76 (ддд, 1H), 2,52 (ддд, 1H), 2,69 (кв, 2H), 3,63-3,77 (м, 4H), 3,80-3,92 (м, 2H), 5,02-5,13 (м, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,70-6,91 (м, 5H), 7,13-7,19 (м, 2H), 7,25-7,32 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 2H). MS m/z: 457 (M+1).

Етил-(5-метилізоксазол-3-іл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (35)

Етил-(5-метилізоксазол-3-іл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на N-етил-5-метилізоксазол-3-амін. Сирий продукт виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення ВЕРХ дає етил-(5-

метилізоксазол-3-іл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1.04-1.30 (м, 6H), 1.84-1.98 (м, 1H), 2.45 (ушир.с, 3H), 2.54-2.65 (м, 1H), 3.64-3.85 (м, 5H), 4.30 (дд, 1H), 4.99-5.13 (м, 1H), 5.96 (ушир.с, 1H), 6.49 (д, 1H), 6.70-6.77 (м, 2H), 6.83 (ушир.дд, 1H), 6.87-7.03 (м, 2H), 7.42-7.50 (м, 2H). МС m/z =434 (M+1).

Метилфеніламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (36)

Метилфеніламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на N-метиланілін. Сирий метилфеніламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає метилфеніламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0.96 (д, 3H), 1.75-1.83 (м, 1H), 2.51-2.60 (м, 1H), 3.34 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 3.92-3.98 (м, 1H), 5.07-5.12 (м, 1H), 6.44 (д, 1H), 6.75-6.92 (м, 5H), 7.29-7.39 (м, 2H), 7.38-7.54 (м, 5H). МС m/z : 415 (M^+).

(3-Хлор-4-метилфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (37)

(3-Хлор-4-метилфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(3-хлор-4-метилфеніл)амін. Сирий (3-хлор-4-метилфеніл)етиламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (3-хлор-4-метилфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0.99 (д, 3H), 1.14 (т, 3H), 1.74-1.82 (м, 1H), 2.44 (с, 3H), 2.49-2.59 (м, 1H), 3.65-3.72 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.80-3.92 (м, 2H), 5.00-5.15 (м, 1H), 6.45 (д, 1H), 6.75-6.84 (м, 4H), 6.89-6.94 (м, 1H), 7.07 (дд, 1H), 7.26-7.36 (м, 2H), 7.53 (д, 2H). МС m/z : 477 (M^+).

Амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (38)

Амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на аміак у діоксані. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1.20 (д, 3H), 1.81 (ддд, 1H), 2.78 (ддд, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.87 (дд, 1H), 4.90-4.98 (м, 1H), 6.55 (д, 1H), 6.74-6.83 (м, 2H), 6.94 (ддд, 1H), 7.09 (ддд, 1H), 7.33 (д, 1H), 7.36-7.41 (м, 2H). МС m/z =325 (M+1).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-диметиламінобензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (40)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-диметиламінобензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на 4-диметиламінобензоїлхлорид. Сирий (4-

хлорфеніл)етиламід 1-(4-диметиламінобензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-диметиламінобензоїл)-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (54%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0.96 (д, 3H), 1.13 (т, 3H), 1.71-1.80 (м, 1H), 2.45-2.56 (1H, м), 2.93 (с, 6H), 3.64-3.93 (м, 3H), 4.98-5.10 (м, 1H), 6.50-6.59 (м, 3H), 6.78-6.90 (м, 3H), 7.19-7.23 (м, 2H), 7.41-7.49 (м, 4H). МС m/z : 476 (M+1).

Етил-(1H-індол-4-іл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (41)

Етил-(1H-індол-4-іл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на N-етил-1H-індол-4-амін. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0.93 (д, 3H), 1.17 (т, 3H), 1.50-1.60 (м, 1H), 2.50-2.59 (м, 1H), 3.60-3.70 (м, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.78-3.92 (м, 2H), 5.00-5.14 (м, 1H), 6.40-6.50 (м, 1H), 6.59-6.63 (м, 1H), 6.70-7.10 (м, 6H), 7.20-7.30 (м, 2H), 7.40-7.46 (м, 1H), 7.52-7.61 (м, 2H), 9.12 (ушир.с 1H). МС m/z : 468 (M+1), 469 (M+2).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(бензо[b]тіофен-2-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (42)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(бензо[b]тіофен-2-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на бензо[b]тіофен-2-карбонілхлорид. Бензо[b]тіофен-2-карбонілхлорид одержують взаємодією тіанафталін-2-карбонової кислоти з оксалілхлоридом і диметилформамідом у метиленхлориді. Сирий (4-хлорфеніл)етиламід 1-(бензо[b]тіофен-2-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення хроматографією на силікагелі (1% метанол/метиленхлорид) із подальшим очищенням за допомогою ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(бензо[b]тіофен-2-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (34%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1.02-1.18 (м, 6H), 1.65-1.75 (м, 1H), 2.55-2.65 (м, 1H), 3.60-3.70 (м, 1H), 3.80 (кв, 2H), 5.05-5.15 (м, 1H), 6.70 (д, 1H), 6.80-7.00 (м, 3H), 7.20-7.40 (м, 4H), 7.45 (с, 1H), 7.50 (д, 2H), 7.70 (д, 1H), 7.80 (д, 1H). МС m/z : 489/491 (M+1).

(±)-транс-[1-(4-Метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-іл]-(4-фенілпіперазин-1-іл)метанон (43)

(±)-транс-[1-(4-Метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-іл]-(4-фенілпіперазин-1-іл)метанон одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на 1-фенілпіперазин. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1.21 (д, 3H), 1.95 (ддд, 1H), 2.52 (ддд, 2H), 3.12-3.17 (м, 4H), 3.69-3.84 (м, 7H), 4.21 (дд, 1H), 5.00-5.11 (м, 1H), 6.56 (д, 1H), 6.69-6.73 (м, 2H), 6.82-7.03 (м, 5H), 7.05-7.17 (м, 1H), 7.22-7.28 (м, 2H), 7.45-7.50 (м, 2H). МС m/z : 470 (M+1).

(±)-транс-1-(4-Метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл-морфолін-4-ілметанон (44)

(±)-транс-1-(4-Метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл-морфолін-4-ілметанон одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на морфолін. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,21 (д, 3H), 1,96 (ддд, 1H), 2,49 (ддд, 1H), 3,56-3,79 (м, 11H), 4,16 (т, 1H), 5,02-5,11 (м, 1H), 6,57 (д, 1H), 6,71-6,77 (м, 2H), 6,89 (ддд, 1H), 6,96-7,08 (м, 2H), 7,45-7,51 (м, 2H). МС m/z : 395 ($M+1$).

(±)-транс-4-(4-{4-[(4-Хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоніл}фенокси)оцтова кислота (45)

(±)-транс-4-(4-{4-[(4-Хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоніл}фенокси)оцтову кислоту одержують за методиками для синтезу (±)-транс-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоніл}фенокси)масляної кислоти з (4-хлорфеніл)етиламідом (±)-транс-1-(4-гідроксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. Етил-4-бромбутират замінюють на метил хлорацетат. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,96 (д, 3H), 1,05 (т, 3H), 1,63 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 3,46-3,64 (м, 1H), 3,74-3,81 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,98 (м, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,69-6,89 (м, 5H), 7,18-7,28 (м, 2H), 7,40 (д, 2H), 7,46 (д, 2H). МС m/z : 507 ($M+1$).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-[4-(3-карбамоїл-3-метилбутокс)бензоїл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (46)

і (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-[4-(3-карбамоїл-3-метилбутокс)бензоїл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (75)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-[4-(3-карбамоїл-3-метилбутокс)бензоїл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти і (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-[4-(3-карбамоїл-3-метилбутокс)бензоїл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за методикою, що деталізує синтез (4-хлорфеніл)етиламідом (±)-цис-1-[4-(3-карбамоїлпропокси)бензоїл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти і (4-хлорфеніл)етиламідом (±)-транс-1-[4-(3-карбамоїлпропокси)бензоїл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. Суміш (±)-цис- і транс-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоніл}фенокси)масляних кислот замінюють на суміш (±)-цис- і транс-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоніл}фенокси)-2,2-диметилмасляних кислот. Дані для транс-ізомеру: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,97 (д, 3H), 1,11 (т, 3H), 1,24 (с, 6H), 1,71 (ддд, 1H), 1,96-2,01 (м, 2H), 2,48-2,59 (м, 1H), 3,59-3,73 (м, 1H), 3,74-3,90 (м, 2H), 3,93-4,01 (м, 2H), 5,00-5,12 (м, 1H), 5,39-5,85 (ушир.м, 2H), 6,34 (д, 1H), 6,67-6,92 (м, 5H), 7,16-7,22 (м, 2H), 7,41-7,51 (м, 4H). МС m/z : 562 ($M+1$).

(4-Карбамоїлфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (47)

(4-Карбамоїлфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(4-карбамоїлфеніл)амін. Сирий (4-карбамоїлфеніл)етиламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-карбамоїлфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,97 (д, 3H), 1,14 (т, 3H), 1,71-1,79 (м, 1H), 2,49-2,59 (м, 1H), 3,66-3,76 (м, 4H), 3,82-3,96 (м, 2H), 5,03-5,08 (м, 1H), 6,04-6,12 (ушир.с, 2H), 6,49 (д, 1H), 6,74-6,93 (м, 5H), 7,34 (д, 2H), 7,49 (д, 2H), 7,97 (д, 2H). МС m/z : 472 (M^+).

(3-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (48)

(3-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(3-хлорфеніл)амін. Сирий (3-хлорфеніл)етиламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (3-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,99 (д, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,72-1,79 (м, 1H), 2,51-2,61 (м, 1H), 3,64-3,73 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,81-3,94 (м, 2H), 5,07-5,12 (м, 1H), 6,46 (д, 1H), 6,75-6,93 (м, 5H), 7,16-7,19 (м, 1H), 7,27-7,28 (м, 1H), 7,42-7,44 (м, 2H), 7,51 (д, 2H). МС m/z : 463 (M^+), 465 ($M+2$).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(4-трифторметоксибензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (49)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(4-трифторметоксибензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на 4-трифторметоксибензоїлхлорид. Сирий (4-хлорфеніл)етиламід 2-метил-1-(4-трифторметоксибензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою колонки з силікагелем (гексани/етилацетат) дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(4-трифторметоксибензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (56%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,01 (д, 3H), 1,12 (т, 3H), 1,66-1,77 (м, 1H), 2,46-2,58 (м, 1H), 3,60-3,74 (м, 1H), 3,77-3,90 (м, 2H), 5,02-5,15 (м, 1H), 6,37-6,42 (м, 1H), 6,78-6,85 (м, 2H), 6,90-6,97 (м, 1H), 7,05-7,10 (м, 2H), 7,18-7,26 (м, 2H), 7,44-7,50 (м, 2H), 7,58-7,63 (м, 2H). МС m/z : 517 ($M+1$).

Етил-(4-метил-3-трифторметилфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (50)

Етил-(4-метил-3-трифторметилфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують

за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(4-метил-3-трифторметилфеніл)амін. Сирий етил-(4-метил-3-трифторметилфеніл)амід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВПРХ дає етил-(4-метил-3-трифторметилфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,99 (д, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,68-1,76 (м, 1H), 2,56-2,64 (м, 4H), 3,62-3,71 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,81-3,96 (м, 2H), 5,05-5,15 (м, 1H), 6,46 (д, 1H), 6,69-6,91 (м, 6H), 7,32-7,52 (м, 4H). МС m/z : 5H (M^+), 512 ($M+1$).

Етилфеніламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (51)

Етилфеніламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на N-етиланілін. Сирий етилфеніламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення ВЕРХ дає етилфеніламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислота. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,96 (д, 3H), 1,17 (т, 3H), 1,75-1,83 (м, 1H), 2,48-2,57 (м, 1H), 3,68-3,74 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,84-3,90 (м, 2H), 5,07-5,13 (м, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,74-6,82 (м, 3H), 6,86-6,94 (м, 2H), 7,16 (д, 2H), 7,28 (д, 2H), 7,52-7,55 (м, 2H). МС m/z : 430 ($M+1$).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (52)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на 4-фторбензоїлхлорид. Сирий (4-хлорфеніл)етиламід 1-(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (13%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,15 (д, 3H), 1,24 (т, 3H), 1,65-1,77 (с, 1H), 2,48-2,56 (м, 1H), 3,28-3,34 (дд, 1H), 3,73-3,85 (с, 1H), 3,95-4,07 (с, 1H), 4,57-4,69 (м, 1H), 6,35-6,43 (д, 1H), 6,66-6,71 (м, 2H), 6,76-6,82 (т, 2H), 6,85-6,95 (т, 1H), 7,10-7,24 (м, 4H), 7,27-7,37 (д, 2H). МС m/z : 451 ($M+1$).

(4-Хлорфеніл)етиламід $\text{rel-(2S,4S)-1-(4-етилбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (53)}$

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-етилбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на 4-етилбензоїлхлорид. Сирий (4-хлорфеніл)етиламід 1-(4-етилбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за

допомогою ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-етилбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти.

(4-Хлорфеніл)етиламід $\text{rel-(2S,4S)-1-(4-етилбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти}$ виділяють із (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-етилбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти препаративною хіральною ВЕРХ. Аналітичні дані для енантіомера ідентичні до даних рацемату. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,98 (д, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,17 (т, 3H), 1,67-1,77 (м, 1H), 2,59 (кв, 2H), 2,49-2,61 (м, 1H), 3,61-3,75 (м, 1H), 3,78-3,93 (м, 2H), 5,04-5,14 (м, 1H), 6,44-6,50 (м, 1H), 6,73-6,83 (м, 2H), 6,85-6,92 (м, 1H), 7,04-7,10 (м, 2H), 7,17-7,21 (м, 2H), 7,41-7,48 (м, 4H). МС m/z : 461 ($M+1$).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-[2-(4-метоксифеніл)ацетил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (54)

Застосовують таку ж методику, як для одержання (4-хлорфеніл)етиламіду (±)-транс-1-[2-(4-метоксифеніл)ацетил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. Подальше очищення ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-[2-(4-метоксифеніл)ацетил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (13%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,05 (д, 3H), 1,20 (т, 3H), 1,60 (м, 1H), 2,25-2,35 (д, 1H), 3,05-3,15 (м, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,65-3,75 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,00-4,10 (м, 1H), 4,55-4,65 (м, 1H), 6,80 (м, 4H), 7,10 (д, 2H), 7,30 (м, 4H), 7,35 (д, 2H). МС m/z : 477/479 ($M+1$).

(±)-транс-4-(4-{[4-Хлорфеніл]етилкарбамоїл}-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл)фенокси)-2,2-диметилмасляна кислота (55) і (±)-цис-4-(4-{[4-хлорфеніл]етилкарбамоїл}-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл{фенокси)-2,2-диметилмасляна кислота (76)

(±)-транс-4-(4-{[4-Хлорфеніл]етилкарбамоїл}-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл)фенокси)-2,2-диметилмасляну кислоту одержують за методиками одержання (±)-транс-4-(4-{[4-хлорфеніл]етилкарбамоїл}-2-метил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоніл)фенокси)масляної кислоти з (4-хлорфеніл)етиламіду (±)-транс-1-(4-гідроксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. Етил-4-бромбутират замінюють на етиловий ефір 5-бром-2,2-диметилпентапової кислоти. Сирий продукт одержують у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. транс-Ізомер одержують і характеризують. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,97 (д, 3H), 1,12 (т, 3H), 1,26 (с, 6H), 1,73 (ддд, 1H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,47-2,58 (м, 1H), 3,57-3,73 (м, 2H), 3,76-3,90 (м, 2H), 3,95-4,03 (м, 2H), 5,02-5,11 (м, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,67-6,74 (м, 2H), 6,75-6,83 (м, 2H), 6,84-6,92 (дд, 1H), 7,17-7,23 (м, 2H), 7,41-7,51 (м, 4H). МС m/z : 563 ($M+1$).

(4-Хлорфеніл)пропіламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (56)

(4-Хлорфеніл)пропіламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на N-пропіл-4-хлоранілін. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,88 (т, 3H),

0,97 (д, 3H), 1,46-1,62 (м, 2H), 1,75 (ддд, 1H), 2,52 (ддд, 1H), 3,53-3,66 (м, 1H), 3,69-3,88 (м, 5H), 5,02-5,12 (м, 1H), 6,44 (м, 1H), 6,69-6,94 (м, 5H), 7,17-7,23 (м, 2H), 7,42-7,53 (м, 4H). МС m/z: 477 (M+1).

Етил-(3-фтор-4-метилфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (57)

Етил-(3-фтор-4-метилфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(3-фтор-4-метилфеніл)амін. Сирий етил-(3-фтор-4-метилфеніл)амід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає етил-(3-фтор-4-метилфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,99 (д, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,76-1,84 (м, 1H), 2,34 (ушир.с, 3H), 2,49-2,58 (м, 1H), 3,63-3,78 (м, 4H), 3,83-3,92 (м, 2H), 5,08-5,13 (м, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,75-6,99 (м, 6H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,53 (д, 2H). МС m/z: 461 (M⁺).

(4-Хлорфеніл)метиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (58)

(4-Хлорфеніл)метиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на N-метил-п-хлоранілін. Сирий

(4-хлорфеніл)метиламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)метиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,00 (д, 3H), 1,73-1,81 (м, 1H), 2,51-2,60 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,90-3,95 (м, 1H), 5,07-5,15 (м, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,75-6,93 (м, 5H), 7,24-7,27 (м, 2H), 7,46-7,54 (м, 4H). МС m/z: 449 (M⁺).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (59)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на 4-метоксибензоїлхлорид. Сирий (4-хлорфеніл)етиламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,98 (д, 3H), 1,12 (т, 3H), 1,67-1,79 (м, 1H), 2,45-2,59 (м, 1H), 3,60-3,73 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,77-3,91 (м, 2H), 5,01-5,15 (м, 1H), 6,41-6,47 (м, 1H), 6,71-6,84 (м, 4H), 6,85-6,93 (м, 1H), 7,18-7,25 (м, 2H), 7,43-7,54 (м, 4H). МС m/z: 463 (M+1).

rel-(2S,4S)-4-(4-{4-[(4-Хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-

2H-хінолін-1-карбоніл)фенокси)масляна кислота (60)
i rel-(2R,4R)-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоніл)фенокси)масляна кислота (66)

rel-(2S,4S)-4-(4-{4-[(4-Хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоніл)фенокси)масляну кислоту і rel-(2R,4R)-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоніл)фенокси)масляну кислоту виділяють з (±)-транс-4-(4-{4-[(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-метил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоніл)фенокси)масляної кислоти препаративною хіральною ВЕРХ. Дані для індивідуального енантіомера (ідентичні енантіомеру і рацемату), абсолютна стереохімія невідома: ¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 0,97 (д, 3H), 1,12 (т, 3H), 4,73 (ддд, 1H), 2,00-2,13 (м, 2H), 2,47-2,58 (м, 3H), 3,61-3,99 (м, 5H), 5,02-5,12 (м, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,68-6,74 (м, 2H), 6,75-6,83 (м, 2H), 6,85-6,92 (м, 1H), 7,17-7,25 (м, 3H), 7,42-7,51 (м, 4H). МС m/z: 535 (M+1).

Етил-о-толіламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (61)

Етил-о-толіламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-о-толіламін. Сирий етил-о-толіламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає етил-о-толіламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,96 (д, 3H), 1,14 (т, 3H), 1,75-1,78 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,47-2,56 (м, 1H), 3,74-3,77 (м, 4H), 4,19-4,28 (м, 2H), 5,10-5,05 (м, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,68-6,92 (м, 5H), 7,26-7,40 (м, 4H), 7,49-7,55 (м, 2H). МС m/z: 444 (M+1).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(3-фтор-4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (62)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(3-фтор-4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на 3-фтор-4-метоксибензоїл. Сирий (4-хлорфеніл)етиламід 1-(3-фтор-4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(3-фтор-4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (24%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,99 (д, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,65-1,71 (м, 1H), 2,53-2,62 (м, 1H), 3,57-3,68 (м, 1H), 3,79-3,90 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,98-5,10 (м, 1H), 6,42-6,45 (д, 1H), 6,66-6,69 (д, 1H), 6,77-6,91 (м, 3H), 7,17-7,28 (м, 3H), 7,35 (д, 1H), 7,44-7,47 (д, 2H). МС m/z: 481 (M+1).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(піридин-4-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбонової кислоти (63)

У круглодонну колбу з магнітною мішалкою завантажують метиловий ефір цис-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (300мг, 1,46ммоль) у метиленхлориді (3,00мл) в атмосфері азоту. У реакційну суміш через шприц додають гідрохлорид ізонікотинілохлориду (338мг, 1,90ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (1,02мл, 5,84ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18-20 годин. Реакційну суміш переносять у ділительну лійку, що містить насичений розчин бікарбонату натрію (15мл), потім розводять етилацетатом (15мл) і енергійно струшують. Органічний шар, що утворився, відділяють, промивають насиченим розчином солі (1×20мл), сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому жовтий залишок (530мг). Залишок очищають за допомогою флетп-хроматографії (2% метанол/метиленхлорид), одержуючи при цьому метиловий ефір цис-2-метил-1-(піридин-4-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (420мг, 93%).

До розчину N-етил-4-хлораніліну (650мг, 4,18ммоль) у безводному толуолі при 10°C повільно додають 2М розчин триметилалюмінію в гексанах (2,1мл, 4,18ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі до припинення виділення газу. У другу круглодонну колбу завантажують метиловий ефір цис-2-метил-1-(піридин-4-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (370мг, 1,19ммоль) і додають попередньо одержаний амід алюмінію. Реакційну суміш, що утворилася, кип'ятять із зворотним холодильником протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрують, гасять 1М водною хлористоводневою кислотою при 0°C (реакція екзотермічна), підлучають 1М водним гідроксидом натрію і екстрагують етилацетатом. Органічний шар, що утворився, відділяють, промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому оранжеве масло, яке очищають за допомогою флеш-хроматографії (1% метанол/метиленхлорид) із подальшим очищенням ВЕРХ, одержуючи при цьому (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-2-метил-1-(піридин-4-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (11%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,02-1,18 (м, 6H), 1,60-1,70 (м, 1H), 2,45-2,55 (м, 1H), 3,60-3,70 (м, 1H), 3,80 (кв, 2H), 4,98-5,10 (м, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,90 (м, 2H), 7,00 (т, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,50 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 8,55 (д, 2H). MS m/z: 434/436 (M+1).

(4-Ціанофеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (64)

(4-Ціанофеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(4-ціанофеніл)амін. Сирий (4-ціанофеніл)етиламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-ціанофеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,00 (д, 3H), 1,14 (т, 3H), 1,72-1,82 (м, 1H), 2,54-2,62 (м, 1H), 3,66-3,77 (м, 4H), 3,81-3,97 (м, 2H), 5,03-5,13 (м, 1H), 6,48 (д, 1H), 6,74-6,92 (м, 5H), 7,39 (д, 2H), 7,49 (д, 2H), 7,80 (д, 2H). MS m/z: 454 (M⁺).

Етил(4-метоксифеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (65)

Етил(4-метоксифеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(4-метоксифеніл)амін. Сирий етил(4-метоксифеніл)амід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає етил(4-метоксифеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,97 (д, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,73-1,81 (м, 1H), 2,47-2,56 (м, 1H), 3,63-3,89 (м, 9H), 5,05-5,14 (м, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,74-6,92 (м, 5H), 6,98 (д, 2H), 7,18 (д, 2H), 7,52 (д, 2H). MS m/z: 459 (M⁺).

(3,4-Диметилфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (67)

(3,4-Диметилфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(3,4-диметилфеніл)амін. Сирий (3,4-диметилфеніл)етиламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (3,4-диметилфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,97 (д, 3H), 1,15 (т, 3H), 1,94-2,05 (м, 1H), 2,32 (с, 6H), 2,49-2,58 (м, 1H), 3,66-3,77 (м, 4H), 3,84-3,92 (м, 2H), 4,95-5,11 (м, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,74-7,13 (м, 6H), 7,43-7,51 (м, 4H). MS m/z: 457 (M⁺).

(4-Хлорфеніл)ізобутиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (69)

(4-Хлорфеніл)ізобутиламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на (4-хлорфеніл)ізобутиламін. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,90 (д, 6H), 0,96 (д, 3H), 1,69-1,84 (м, 2H), 2,50 (ддд, 1H), 3,51 (дд, 1H), 3,66 (дд, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,85 (дд, 1H), 5,02-5,14 (м, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,70-6,93 (м, 5H), 7,21-7,26 (м, 2H), 7,42-7,53 (м, 4H). MS m/z=491 (M+1).

Етил-п-толіламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (70)

Етил-п-толіламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-п-толіламін. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,95 (д, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,77 (ддд, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,51 (ддд, 1H),

3,70 (дд, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,81-3,91 (м, 2H), 5,03-5,15 (м, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,72-6,83 (м, 3H), 6,83-6,93 (м, 2H), 7,11-7,18 (м, 2H), 7,24-7,31 (м, 2H), 7,49-7,56 (м, 2H). MS m/z=443 (M+1).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-(бензо[б]тіофен-2-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (71)

Застосовують таку ж методику, як для одержання (4-хлорфеніл)етиламіду (±)-транс-1-(бензо[б]тіофен-2-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-цис-1-(бензо[б]тіофен-2-карбоніл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (20%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18 (д, 3H), 1,25 (т, 3H), 1,70-1,80 (м, 1H), 2,55-2,65 (м, 1H), 3,35-3,45 (дд, 1H), 3,75-3,85 (м, 1H), 4,00-4,15 (м, 1H), 4,60-4,75 (м, 1H), 6,80-6,90 (м, 2H), 7,00 (т, 1H), 7,20-7,30 (м, 3H), 7,30-7,40 (м, 5H), 7,65 (дд, 1H), 7,70 (дд, 1H). MS m/z: 489/491 (M+1).

Етил-(4-фторфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (72)

Етил-(4-фторфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на етил-(4-фторфеніл)амін. Сирий етил-(4-фторфеніл)амід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає етил-(4-фторфеніл)амід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,96 (д, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,69-1,78 (м, 1H), 2,48-2,57 (м, 1H), 3,58-3,72 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,78-3,89 (м, 2H), 5,03-5,13 (м, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,73-6,81 (м, 4H), 6,86-6,91 (м, 1H), 7,14-7,27 (м, 4H), 7,49 (д, 2H). MS m/z: 447 (M⁺).

(4-Хлорфеніл)етиламід rel-(2S,4S)-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (73) і (4-хлорфеніл)етиламід rel-(2R,4R)-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (74)

(4-Хлорфеніл)етиламід rel-(2S,4S)- і rel-(2R,4R)-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють із (4-хлорфеніл)етиламіду (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти препаративною хіральною ВЕРХ. Аналітичні дані для індивідуальних енантіомерів є ідентичними для даних зазначеного вище речовини.

Бензилфеніламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (77)

Бензилфеніламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на N-бензиламінін. Сирий бензилфеніламід 1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає бензилфеніламід (±)-транс-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-

4-карбонової кислоти. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,96 (д, 3H), 1,76-1,84 (м, 1H), 2,54-2,63 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,88-3,93 (м, 1H), 4,95 (дд, 2H), 5,09-5,17 (м, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,76-6,95 (м, 5H), 7,06-7,09 (м, 2H), 7,18-7,27 (м, 5H), 7,36-7,39 (м, 3H), 7,54-7,56 (м, 2H). MS m/z: 491 (M⁺).

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (78)

(4-Хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на 4-фторбензоїлхлорид. Сирий (4-хлорфеніл)етиламід 1-(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-фторбензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (28%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,96 (д, 3H), 1,13 (т, 3H), 1,71-1,80 (м, 1H), 2,45-2,56 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,79-3,90 (м, 2H), 4,98-5,10 (м, 1H), 6,37-6,40 (д, 1H), 6,78-6,83 (т, 2H), 6,68-6,94 (т, 3H), 7,19-7,23 (т, 2H), 7,41-7,49 (д, 2H), 7,53-7,57 (м, 2H). MS m/z: 451 (M+1).

(±)-транс-4-(4-{[4-((4-Хлорфеніл)(етил)аміно)карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрокінолін-1(2H)-іл]карбоніл}фенокси)-2,2-дифтормасляна кислота (84)

Стадія 1. (±)-транс-Етил-4-(4-{[4-((4-хлорфеніл)(етил)аміно)карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрокінолін-1(2H)-іл]карбоніл}фенокси)-2,2-дифторбутаноат.

Етил-2,2-дифтор-4-гідроксибутаноат (патент США #4421690, 20 грудня 1983) (314мг, 1,9ммоль) і трифенілфосфін (262мг, 1,9ммоль) розчиняють у толуолі (10мл) при кімнатній температурі. До суміші, що утворилася, додають (4-хлорфеніл)етиламід (±)-транс-1-(4-гідроксибензоїл)-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-4-карбонової кислоти (119мг, 0,27ммоль) із подальшим додаванням діетилазодикарбоксилату (323мг, 1,9ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі і концентрують при зниженому тиску. Сирий залишок очищають хроматографією на силікагелі (етилацетат/дихлорметан, градієнт), одержуючи при цьому сирий (±)-транс-етил-4-(4-{[4-((4-хлорфеніл)(етил)аміно)карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрокінолін-1(2H)-іл]карбоніл}фенокси)-2,2-дифторбутаноат у вигляді жовтої твердої речовини (190мг). Неочищену речовину застосовують безпосередньо в наступній стадії. MS m/z: 599 (M+1).

Стадія 2. (±)-транс-4-(4-{[4-((4-Хлорфеніл)(етил)аміно)карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрокінолін-1(2H)-іл]карбоніл}фенокси)-2,2-дифтормасляна кислота

До розчину (±)-транс-етил-4-(4-{[4-((4-хлорфеніл)(етил)аміно)карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрокінолін-1(2H)-іл]карбоніл}фенокси)-2,2-дифторбутаноату (190мг, 0,32ммоль) у ТГФ (4,4мл) додають розчин гідроксиду літію (15,2мг, 0,63ммоль) у воді (2мл). До суміші, що утворилася, додають метанол (2мл) і реакційну суміш перемі-

шують 18 годин при кімнатній температурі. рН реакційної суміші регулюють до 2 за допомогою додавання 1Н хлористоводневої кислоти і екстрагують етилацетатом (3×25мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому (±)-транс-4-(4-[[4-((4-хлорфеніл)(етил)аміно)карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл]фенокси)-2,2-диформасляну кислоту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,96 (д, 3Н), 1,08 (т, 3Н), 1,61-1,74 (м, 1Н), 2,34-2,56 (м, 3Н), 3,52-3,68 (м, 1Н), 3,72-3,88 (м, 2Н), 4,00-4,14 (м, 2Н), 4,93-5,11 (м, 1Н), 6,42-6,51 (м, 1Н), 6,65-6,82 (м, 4Н), 6,83-6,92 (м, 1Н), 7,16-7,29 (м, 2Н), 7,37-7,50 (м, 4Н). МС m/z: 571 (M+1).

(±)-транс-N-Циклопропіл-N-етил-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоксамід (83)

(±)-транс-N-Циклопропіл-N-етил-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоксамід одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-триформетилбензоїлхлорид на 4-метоксибензоїлхлорид і N-етил-п-хлоранілін на N-етилциклопропанамін. N-Етилциклопропанамін одержують відновним амінуванням циклопропіламіну із застосуванням ацетальдегіду і триацетоксисборгідриду натрію у дихлорметані. Сирий N-циклопропіл-N-етил-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоксамід виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (±)-транс-M-циклопропіл-N-етил-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоксамід. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,81-0,95 (м, 2Н), 0,96-1,07 (м, 2Н), 1,17 (т, 3Н), 1,21 (д, 3Н), 1,95-2,07 (м, 1Н), 2,41-2,55 (м, 1Н), 2,80-2,92 (м, 1Н), 3,38-3,64 (м, 2Н), 3,75 (с, 3Н), 4,68-4,82 (м, 1Н), 5,08-5,23 (м, 1Н), 6,44-6,53 (м, 1Н), 6,70-6,84 (м, 3Н), 6,88-7,01 (м, 2Н), 7,45-7,55 (м, 2Н). МС m/z: 393 (M+1).

(±)-транс-N-(4-Хлорфеніл)-1-(циклопропілкарбоніл)-N-етил-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоксамід (82)

(±)-транс-N-(4-Хлорфеніл)-1-(циклопропілкарбоніл)-N-етил-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоксамід одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-триформетилбензоїлхлорид на циклопропанкарбонілхлорид. Сирий N-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілкарбоніл)-N-етил-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоксамід виділяють у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВЕРХ дає (±)-транс-N-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілкарбоніл)-N-етил-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоксамід. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,63-0,74 (м, 1Н), 0,79-1,00 (м, 2Н), 0,90 (д, 3Н), 1,07 (т, 3Н), 1,21-1,31 (м, 1Н), 1,46-1,56 (м, 1Н), 1,85-1,98 (м, 1Н), 2,43-2,58 (м, 1Н), 3,55-3,86 (м, 3Н), 4,97-5,09 (м, 1Н), 6,64-6,69 (м, 1Н), 6,93-7,01 (м, 1Н), 7,03-7,08 (м, 2Н), 7,09-7,16 (м, 1Н), 7,24-7,29 (м, 1Н), 7,34-7,39 (м, 2Н). МС m/z: 397 (M+1).

N-Етил-N-ізопропіл-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоксамід (81)

N-Етил-N-ізопропіл-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоксамід одержують за загальною методикою В, замінюючи етилбензиламін на N-етилпропан-2-амін. Очищен-

ня за допомогою ВЕРХ дає N-етил-N-ізопропіл-1-(4-метоксибензоїл)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-карбоксамід у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. МС m/z: 395 (M+1).

rel-(2S,4S)-5-(4-[[4-((4-Хлорфеніл)(етил)аміно)карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл]феніл)-2,2-диметилпентанова кислота (80) і rel-(2R,4R)-5-(4-[[4-((4-хлорфеніл)(етил)аміно)карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл]феніл)-2,2-диметилпентанова кислота (79)

Стадія 1. Метил-5-[4-(хлоркарбоніл)феніл]-2,2-диметилпентаноат

2,2-Диметил-4-пентанову кислоту (2г, 15,6ммоль, 1,0екв.) розчиняють у безводному метанолі (40мл). Розчин охолоджують до 0°C; повільно додають 2М розчин триметилсилілдіазометану в гексанах (11мл, 21,8ммоль, 1,4екв.) доти, поки реакційна суміш не стане ясно-жовтою, що вказує на завершення реакції. Реакційну суміш концентрують, одержуючи при цьому метил-2,2-диметил-4-пентаноат у вигляді безбарвного масла (2г, 91%).

Метил-2,2-диметил-4-пентаноат (1,0г, 7,0ммоль, 1екв.) розчиняють у безводному диметилформаміді. Розчин продувають азотом і послідовно додають 4-йодбензойну кислоту (1,7г, 7,0ммоль, 1екв.), триетиламін (1,1мл, 7,7ммоль, 1,1екв.) і ацетат паладію (79мг, 0,35ммоль, 0,05екв.). Реакційну суміш потім нагрівають до 80°C в атмосфері азоту протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому чорне масло, яке розподіляють між водою та етилацетатом і екстрагують. Водний шар відділяють і органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому темно-коричневу тверду речовину. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі (метиле-нхлорид/метанол: градієнт 98/2→96/4), одержуючи при цьому 4-(4-метоксикарбоніл-4-метилпент-1-еніл)бензойну кислоту у вигляді ясно-коричневої твердої речовини (915мг, 50%).

4-(4-Метоксикарбоніл-4-метилпент-1-еніл)бензойну кислоту (900мг, 3,4ммоль, 1екв.) розчиняють в етанолі (13мл) і потім додають триетиламін (568мкл, 4,1ммоль, 1,2екв.) і паладій на вугіллі (90мг, 10% Pd/C). Суміш перемішують в атмосфері водню протягом 20 годин. Реакційну суміш фільтрують через целіт і промивають етанолом. Фільтрат упарюють, одержуючи при цьому жовте масло. Це масло розчиняють в етилацетаті і промивають 1Н водним розчином хлористоводневої кислоти. Водний шар видаляють і органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі, потім сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому 4-(4-метоксикарбоніл-4-метилпентил)бензойну кислоту (763мг, 85%).

4-(4-Метоксикарбоніл-4-метилпентил)бензойну кислоту (763мг, 2,9ммоль, 1екв.) розчиняють у метиле-нхлориді (9мл) і розчин охолоджують до 0°C. Додають 2М розчин оксалілхлориду у метиле-нхлориді (2,9мл, 5,8ммоль, 2,0екв.) із подальшим додаванням каталітичної кількості диметилформаміду. Реакційну суміш перемішують при к.т.

протягом 1 години, потім концентрують до одержання хлорангідриду кислоти у вигляді масла. Метил-5-[4-(хлоркарбоніл)феніл]-2,2-диметилпентаноат застосовують без додаткового очищення в подальших стадіях.

Стадія 2. (±)-транс-Метил-5-(4-[[4-(хлорфеніл)(етил)аміно]карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл)феніл)-2,2-диметилпентаноат

(±)-транс-Метил-5-(4-[[4-(хлорфеніл)(етил)аміно]карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл)феніл)-2,2-диметилпентаноат одержують за загальною методикою А, замінюючи 4-трифторметилбензоїлхлорид на 5-[4-(хлоркарбоніл)феніл]-2,2-диметилпентаноат. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (0-40% градієнт суміші етилацетат/гексан) дає (±)-транс-метил-5-(4-[[4-(хлорфеніл)(етил)аміно]карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл)феніл)-2,2-диметилпентаноат. МС m/z: 575 (M+1).

Стадія 3. (±)-транс-5-(4-[[4-(хлорфеніл)(етил)аміно]карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл)феніл)-2,2-диметилпентанова кислота

До розчину (±)-транс-метил-5-(4-[[4-(хлорфеніл)(етил)аміно]карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл)феніл)-2,2-диметилпентаноату (500мг, 0,87ммоль) у суміші 1:1 ТГФ/метанол (5,0мл) додають розчин гідроксиду натрію (69,5мг, 1,74ммоль) у воді (1,0мл). Суміш, що утворилася, нагрівають при 60°C протягом 18-20 годин і концентрують. Залишок, що утворився, розчиняють у воді (~50мл), охолоджують до 0°C і розчин підкисляють із застосуванням 3Н хлористоводневої кислоти. Осаджену речовину, що утворилася, збирають за допомогою фільтрування з відсмоктуванням, промивають 1Н хлористоводневою кислотою (3×25мл) і сушать, одержуючи при цьому сиру 5-(4-[[4-(хлорфеніл)(етил)аміно]карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл)феніл)-2,2-диметилпентанову кислоту у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Очищення за допомогою ВРХ дає (±)-транс-5-(4-[[4-(хлорфеніл)(етил)аміно]карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл)феніл)-2,2-диметилпентанову кислоту (23%).

Стадія 4. rel-(2S,4S)-5-(4-[[4-(Хлорфеніл)(етил)аміно]карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл)феніл)-2,2-диметилпентанова кислота і rel-(2R,4R)-5-(4-[[4-(хлорфеніл)(етил)аміно]карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл)феніл)-2,2-диметилпентанова кислота

rel-(2S,4S)-5-(4-[[4-(хлорфеніл)(етил)аміно]карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл)феніл)-2,2-диметилпентанову кислоту і rel-(2R,4R)-5-(4-[[4-(хлорфеніл)(етил)аміно]карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл)феніл)-2,2-диметилпентанову кислоту виділяють з (±)-транс-5-(4-[[4-(хлорфеніл)(етил)аміно]карбоніл]-2-метил-3,4-дигідрохінолін-1(2Н)-іл]карбоніл)феніл)-2,2-диметилпентанової кислоти препаративною

хіральною ВЕРХ. Дані для індивідуального енантіомера (ідентичні з даними для енантіомера і рацемату), абсолютна стереохімія невідома: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,95 (д, 3H), 1,12 (т, 3H), 1,14 (с, 6H), 1,30-1,43 (м, 1H), 1,45-1,59 (м, 4H), 1,67-1,77 (м, 1H), 2,47-2,63 (м, 2H), 3,58-3,74 (м, 1H), 3,76-3,92 (м, 2H), 5,01-5,16 (м, 1H), 6,40-6,50 (м, 1H), 6,70-6,81 (м, 2H), 6,84-6,94 (м, 1H), 6,99-7,08 (м, 2H), 7,17-7,21 (м, 2H), 7,40-7,52 (м, 4H). МС m/z: 561 (M+1).

Сполуки 85-207, показані в таблиці, можна одержати за схемами, наведеними на схемах 1-3, і за загальними методиками А і В, та іншими описаними тут методиками. Фахівець у даній галузі здатний виявити або здатний встановити, із застосуванням не більше ніж звичайного експериментування, багато-які еквіваленти конкретних варіантів здійснення описаного тут винаходу.

Біологічне випробування

Даний аналіз мембранного зв'язування з радіолігандом оцінює здатність сполук інгібувати зв'язування [³H]-простагландину D₂ (PGD₂) із клонуваним CRTH2-рецептором (людини), який стабільно експресується в НЕК-293-клітинах (експресію CRTH2-рецептора людини і α-субодиниці або гетеротримірного G-білка 16 виконувала Biosignal Company), із застосуванням сцинтиляційного проксимального аналізу.

Буфер для зв'язування, що містить 50мМ трис-НСІ (рН 7,5), 5мМ MgCl₂ і 1мМ EDTA, готують безпосередньо перед проведенням аналізу. Одержують розчин гранули/мембрани при подвоєній концентрації щодо кінцевої концентрації аналізу, що включає мембрани (мембрани куплені у Biosignal) НЕК-293-клітин, клонуваних для експресії CRTH2-рецептора для зв'язування, і [3H]-PGD₂ при концентрації, що в два рази перевищує кінцеву концентрацію аналізу, і зберігають розчин на льодові до додавання в ямки. Одержують розчин, що не містить радіоактивний ізотоп PGD₂ при концентрації, що у двадцять разів перевищує кінцеву концентрацію його при аналізі, і зберігають його на льоді до додавання в ямки для визначення неспецифічного зв'язування (NSB), для цього аналізу застосовують планшети Corning #3653.

Одержують розчини сполук з 10мМ початковою концентрацією в 100% ДМСО і зберігають при кімнатній температурі. Потім для кожної сполуки будують 10-крапкову криву залежності концентрація-реакція у відповідь, що починається при 10мкМ (кінцева концентрація аналізу). Розчини сполук одержують із концентраціями, що у 40 разів перевищують кінцеві концентрації аналізу з дев'ятьма подальшими 3-кратними розведеннями.

0,1мкл розчину сполуки кожної концентрації додають до відповідної ямки 384-ямкового планшета і в ямки додають 2мкл PGD₂, що не містить радіоактивний ізотоп, для визначення NSB. Після цього до кожної ямки додають 20мкл [³H]-PGD₂ і потім 20мкл 2× розчину гранули/мембрани.

Планшети залишають для інкубації при кімнатній температурі протягом приблизно 2 годин і потім зчитують на Packard Topcount із застосуванням протоколу тритію SPA протягом 1хвилини/ямку.

149

Визначають відсоткове інгібування зв'язування PGD_2 (PGD_2 застосовують при величині K_D або нижче) із мембранами НЕК-293-клітин, аналіз завжди проводять у двох повторностях для $n=1$ і для загального $n=2$, результати показані нижче.

Сполуки 1, 3, 6, 7, 9, 12, 13, 17-20, 22, 24-27, 30-32, 34, 36, 37, 40, 42, 45, 47, 48, 51, 55, 56, 58, 62-65, 67, 70, 72, 75, 77-78, 81-84 мають $K_i < 1 \text{ мкМ}$.

90706

150

Сполуки 2, 5, 11, 15, 33, 35, 50, 57, 61, 76 мають $K_i < 10 \text{ мкМ}$.

Хоча даний винахід зокрема показаний і описаний із посиланням на його переважні варіанти здійснення, фахівцям у даній галузі повинно бути зрозумілим, що у формі та в деталях винаходу можуть бути зроблені різні зміни, які не виходять за межі обсягу винаходу, що включається наведеною формулою винаходу.