



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83659 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/47

A61P 11/00

A61P 37/00

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

C07D 217/22 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ P2X₇ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) а200510608

(22) 01.06.2004

(24) 11.08.2008

(86) PCT/SE2004/000836, 01.06.2004

(31) 0301700-1

(32) 10.06.2003

(33) SE

(31) 0312609.1

(32) 02.06.2003

(33) GB

(46) 11.08.2008, Бюл.№ 15, 2008 р.

(72) ЕВАНС РІЧАРД, АЙСЕЙД КРІСТІН, ФОРД
РОНАН, МАРТІН БАРРІ, ТОМПСОН ТОБІ, ВІЛЛІС
ПОЛ

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

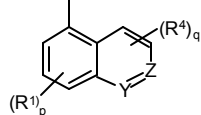
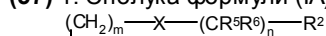
(56) DATABASE REGISTRY [Online] RN 313479-89-
9, 11 January 2001 'Cyclopropanecarboxamide, N-
(2,6-dimethyl-5-quinoliny)l', XP002982251DATABASE CHEMCATS [Online] 09 July 2002
'Cyclopropanecarboxamide, N-(2-methyl-5-
quinoliny)l', XP002982252

WO 03080579 A1, 02.10.2003

US 20010003121 A1, 07.06.2001

RU 2005102004 A, 20.10.2005

(57) 1. Сполука формули (IA)



(IA)

або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або
сольват, де:

р дорівнює 0, 1 або 2;

кожна R¹ незалежно репрезентує галоген або C₁-
алкіл, як варіант, заміщений щонайменше одним
замісником, вибраним з гідроксилу, галогену і C₁-
алкокси;

q дорівнює 0, 1 або 2;

кожна R⁴ незалежно репрезентує галоген або C₁-
алкіл, як варіант, заміщений щонайменше одним
замісником, вибраним з гідроксилу, галогену і C₁-
алкокси;

m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

X - -C(O)NH- або -NHC(O)-;

n дорівнює 1 або 2;

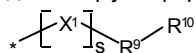
у кожній групі CR⁵R⁶ кожна R⁵ і R⁶ незалежно ре-
презентує гідроген, C₁-алкіл, або R⁵ і R⁶ разом з
атомом карбону, до якого вони обидві приєднані,
можуть утворювати 3-6-членне циклоалкільне кі-
льце;R² репрезентує 4-9-членну циклоалкільну кільцеву
систему, яка, як варіант, може бути заміщена що-
найменше одним замісником, незалежно вибраним з
галогену, гідроксилу, -S(O)_fC₁₋₆алкілу, -
NR⁷R⁸, -C(O)OR¹², -OC(O)R¹³, -C(O)NR¹⁴R¹⁵, -
SO₂NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁸SO₂R¹⁹, C₁-алкокси-, C₁-
гідроксialкільної або C₁₋₆алкільної групи, причому
C₁₋₆алкільна група може бути, як варіант, заміщена
щонайменше одним галогеном; f дорівнює 0, 1
або 2;

(13) C2

(11) 83659

(19) UA

одна з Y або Z є нітрогеном, а інша є групою CR³, де R³ - група формули (IIA):



(IIA)

в якій X¹ репрезентує атом оксигену або сульфору або групу >N-R¹¹, де R¹¹ є гідрогеном або C₁-алкільною групою, яка може бути, як варіант, заміщена одним або більше замісниками, вибраними з гідрокси, галогену або C₁-алкокси; s дорівнює 0 або 1;

R⁹ репрезентує зв'язок або C₁-алкіленову групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, галогену і C₁-алкокси;

R¹⁰ репрезентує гідроген, гідроксил, карбоксил, -C(O)OR²⁰, -NR²¹R²², -C(O)NOH або групу -WR²³;

або R¹⁰ репрезентує 4-9-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, будь-яке з яких може включати місточкові групи, причому карбоциклічне і гетероциклічне кільця можуть бути, як варіант, заміщені щонайменше одним замісником, вибраним з галогену, гідроксилу, =O, карбоксилу, ціано, C₁-алкілу, C₁-алкілкарбонілу, груп -WR²⁴, -C(O)NOH, -(CH₂)_iNR²⁵R²⁶, -(CH₂)_iC(O)NR²⁷R²⁸, -(CH₂)_iR²⁹, -(CH₂)_iNR³⁰C(O)R³¹, -S(O)_rR³², NR³³SO₂R³⁴, NR³⁵C(O)NR³⁶S(O)_rR³⁷, -S(O)_r(CH₂)_iNR³⁸R³⁹, -NR⁴⁰S(O)_rNR⁴¹R⁴², -S(O)_r(CH₂)_iC(O)OR⁴³ або -M(CH₂)_iC(O)OR⁴⁴, де M репрезентує зв'язок, O або групу >NR⁴⁵, t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

r дорівнює 0, 1 або 2;

R²¹ і R²² незалежно вибрані з гідрогену, C₂-алкенілу, C₁-алкілкарбонілу, -SO₂R⁴⁶, -C(O)NHSO₂R⁴⁷, 3-8-членного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, які можуть бути, як варіант, заміщені щонайменше одним замісником, вибраним з галогену, гідроксилу і карбоксилу, або R²¹ і R²² можуть незалежно репрезентувати C₁-алкілну групу, яка, як варіант, може бути заміщена щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, карбоксилу, гідроксилу, -NH(CH₂)₂₋₄OH, C₁-алкокси, C₁-алкілтіо, C₁-алкоксикарбонілу, -NR⁴⁸R⁴⁹, -C(O)NR⁵⁰R⁵¹, -NR⁵²C(O)R⁵³, -NR⁵⁴SO₂R⁵⁵ і -NR⁵⁶C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁶; W і W' незалежно репрезентують зв'язок, O, S(O)_p, -NR⁵⁷C(O)-, -C(O)NR⁵⁸, -SO₂NR⁵⁹, -NR⁶⁰SO₂, >NR⁶¹, C₁-алкілен або групи -O(CH₂)₁₋₆, -S(O)_p(CH₂)₁₋₆, NR⁶²(CH₂)₁₋₆, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₃, -(CH₂)₁₋₃S(O)_p(CH₂)₁₋₃, (CH₂)₁₋₃NR⁶³(CH₂)₁₋₃, -(CH₂)₁₋₃NR⁶⁴C(O)(CH₂)₀₋₃, -(CH₂)₁₋₃C(O)NR⁶⁵(CH₂)₀₋₃ або -S(O)_p(CH₂)₁₋₆NR⁶⁶; p дорівнює 0, 1 або 2;

R²³ і R²⁴ незалежно репрезентують 3-10-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце з 1-5 гетероатомами, незалежно вибраними з нітрогену, оксигену і сульфору, причому кожне з кілець може бути, як варіант, заміщене щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, =O, =S, нітро, ціано, аміно, галогену, -SO₂C₁-алкільної, C₁-алкілкарбонільної, C₁-алкоксикарбонільної, C₁-алкіламіно, ді-C₁-алкіламіно і C₁-алкільної груп, причому C₁-алкільна група може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з галогену і гідроксилу;

R⁷, R⁸, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ і R¹⁹ кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C₁-алкілну групу, як варіант, заміщену щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, галогену і C₁-алкокси, або будь-які з R⁷, R⁸, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ і R¹⁷ разом з атомом нітрогену, до якого вони обидві приєднані, можуть утворювати 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце;

R²⁰, R³⁴, R³⁷, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷ і R⁶⁸ кожна незалежно репрезентує гідроген або C₁-алкілну групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з галогену і гідроксилу; R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁵, R³⁶, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² і R⁵³ кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C₁-алкілну, C₂-гідроксіалкілну або C₃-циклоалкілну групу, або будь-які з R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁸ і R³⁹, R⁴¹ і R⁴², R⁴⁸ і R⁴⁹, R⁵⁰ і R⁵¹ разом з атомом нітрогену, до якого вони обидві приєднані, можуть утворювати 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце;

R²⁹ є арилом.

2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що Y є нітрогеном, а Z є групою CR³.

3. Сполука за п.1 або 2, яка **відрізняється** тим, що R² репрезентує 4-9-членну циклоалкілну кільцеву систему, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, -S(O)_rC₁-алкілу та C₁-алкільної групи.

4. Сполука за будь-яким з пп.1-3, яка **відрізняється** тим, що R² репрезентує циклопентильне або циклогексильне кільце, як варіант, заміщене C₁-алкільною групою.

5. Сполука за будь-яким з пп.1-4, яка **відрізняється** тим, що у формулі (IIA) s = 0; R⁹ репрезентує зв'язок; і R¹⁰ репрезентує, як варіант, заміщене 4-9-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце.

6. Сполука за п.5, яка **відрізняється** тим, що у формулі (IIA) s = 0; R⁹ репрезентує зв'язок; а R¹⁰ репрезентує піролідинільну, піперидинільну, піперазинільну або гомопіперидинільну групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, ціано, карбоксилу, метилу, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OH, -NHCH₂C(O)OH, -NHCH₂CH₂C(O)OH, -CH₂NHCH₃, -CH₂NHCH₂CH₂OH, -SO₂CH₂CH₂OH, -N(CH₂CH₂OH)C(O)OC(CH₃)₃, -NHSO₂CF₃, -NHC(O)NHSO₂CH₃.

7. Сполука за будь-яким з пп.1-5, яка **відрізняється** тим, що у формулі (IIA) R⁹ репрезентує C₁-алкіленову групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним гідроксильним; а R¹⁰ репрезентує гідроген, гідроксил, карбоксил, -C(CO)OR²⁰, -NR²¹R²², -C(O)NOH або групу -WR²³.

8. Сполука за будь-яким з пп.1-5, яка **відрізняється** тим, що R¹⁰ репрезентує -WR²³ або R¹⁰ репрезентує 4-9-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, кожне з яких може мати місточкові групи, причому карбоциклічне і гетероциклічне кільце заміщене щонайменше одним замісником -WR²⁴.

9. Сполука формули (IA) або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват за п.1, яка **відрізняється** тим, що цією сполукою є: дигідрохлорид N-[6-хлор-2-(4-піперидинілметил)-5-хінолініл]циклогексанацетаміду, дигідрохлорид N-[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]циклогексанацетаміду, дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]циклогексанацетаміду, гідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-метил-5-хінолінкарбоксаміду, гідрохлорид N-[6-хлор-2-[(3-гідроксипропіл)аміно]-5-хінолініл]циклогексанацетаміду, N-[6-хлор-2-[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]аміно]-5-хінолініл]циклогексанацетамід, 4-[[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]аміно]бутанова кислота, дигідрохлорид N-(6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл)-4-(трифлуорметил)циклогексанацетаміду, N-[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-4-(трифлуорметил)циклогексанацетамід, N-[6-хлор-2-(гексагідро-1H-1,4-діазепін-1-іл)-5-хінолініл]циклогексанацетамід, N-[6-хлор-2-[(цис-3,5-диметил-1-піперазиніл)-5-хінолініл]циклогексанацетамід, дигідрохлорид N-[6-хлор-2-(4-метил-1-піперазиніл)-5-хінолініл]циклогексанацетаміду, ацетат N-[6-хлор-2-[(1S,2S)-2,5-дізабіцикло[2,2,1]гепт-2-ил]-8-хінолініл]-циклогексанацетаміду, дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[(3R)-3-піролідиніламіно]-5-хінолініл]циклогексанацетаміду, дигідрохлорид N-2-[3-(етиламіно)пропіл]-6-метил-5-хінолініл]циклогексанацетаміду, дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[3-(етиламіно)пропіл]-5-хінолініл]циклогексанацетаміду, дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[[2-[(2-гідроксіетил)аміно]етил]аміно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду, N-5-хінолінілциклогексанацетамід, 1-метил-N-5-хінолінілциклогексанацетамід, 4-метил-N-5-хінолінілциклогексанацетамід, N-5-хінолінілциклопентанпропанамід, N-[6-хлор-2-[3-[(3-гідроксипропіл)аміно]пропіл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід, N-[2-(3-амінопропіл)-6-хлор-5-хінолініл]циклогексанацетамід, N-[6-хлор-2-[3-[[[(метилсульфоніл)аміно]карбоніл]аміно]пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід, дигідрохлорид N-[2-[3-(бутиламіно)пропіл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду, гідрохлорид N-[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-1-циклогексилциклопропанкарбоксаміду, N-[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-1-циклогексилциклопропанкарбоксамід, N-[6-хлор-2-[(3R)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід, N-[6-хлор-2-[(3S)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід, N-[2-[(3R)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]циклогексанацетамід,

N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]циклогексанацетамід, N-[2-(4-аміно-1-піперидиніл)-6-хлор-5-хінолініл]циклогексанацетамід, N-[6-хлор-2-[(3R)-3-(метиламіно)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід, N-[6-хлор-2-[(3R)-3-[(2-гідроксіетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід, N-[6-хлор-2-[(3S)-3-(метиламіно)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід, N-[6-(хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксіетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл)-циклогексанацетамід, N-[6-хлор-2-[(3R)-3-гідрокси-1-піперидиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід, N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-метил-5-хінолініл]циклогексанацетамід, N-[6-метил-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]циклогексанацетамід, N-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]гліцин, N-[6-[хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-β-аланін, 6-хлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксамід, дигідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-(1-піперазиніл)-5-хінолінкарбоксаміду, 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід, дигідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолінкарбоксаміду, дигідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[метил[2-(метиламіно)етил]аміно]-5-хінолінкарбоксаміду, 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[3-[(3-гідроксипропіл)аміно]пропіл]-5-хінолінкарбоксамід, дигідрохлорид 2-[(3R)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксаміду, трифлуорацетат N-(2-аміно-6-хлор-5-хінолініл)циклогексанацетаміду, гідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-[(2-гідроксіетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолінкарбоксаміду, 2-[(3S)-3-аміно-1-піперидиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід, гідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-[(2-гідроксіетил)аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксаміду, 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-(3-гідрокси-1-ацетидиніл)-5-хінолінкарбоксамід, 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід, 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[3-[(2-гідроксіетил)аміно]-1-ацетидиніл]-5-хінолінкарбоксамід, 1,1-диметилетиловий естер [1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл](2-гідроксіетил)карбамінової кислоти, N-(циклогексилметил)-6-метил-5-хінолінкарбоксамід, ацетат 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-N-(циклогексилметил)-6-метил-5-хінолінкарбоксаміду, N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]метил]-6-хлор-5-хінолініл]циклогексанацетамід,

N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піперидиніл]-6-хлор-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксіетил)аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]циклопентанпропанамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксіетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклопентанпропанамід,
 N-[6-хлор-2-[4-(1,5-дигідро-5-оксо-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 трифлуорацетат 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-D-проліну, літієва сіль 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти,
 6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолінбутанова кислота,
 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидиноцтова кислота,
 літієва сіль 4-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-1-піперазиноцтової кислоти,
 6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолінпентанова кислота,
 1-[6-хлор-5-[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-D-пролін,
 трифлуорацетат 1-[6-хлор-5-[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-L-проліну,
 ацетат 4-[6-хлор-5-[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-1-піперазиноцтової кислоти,
 натрієва сіль 1-[6-хлор-5-[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти,
 трифлуорацетат 1-[6-хлор-5-[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидиноцтової кислоти,
 1-[6-хлор-5-[(2-циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислота,
 1-[6-хлор-5-[(3-циклопентил-1-оксопропіл)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислота,
 калієва сіль 1-[6-хлор-5-[(3-циклогексил-1-оксопропіл)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти,
 1-[6-хлор-5-[(1-метилциклогексил)ацетил]аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислота,
 N-[6-хлор-2-[3-[(2-гідроксіетил)аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[2-[(2-гідроксіетил)аміно]метил]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[3-(метиламіно)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[2-[(метиламіно)метил]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[2-[(3R)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-6-метил-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]гліцин,
 N-[2-[(3S)-3-[(2-гідроксіетил)аміно]-1-піролідиніл]-6-метил-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-β-аланін,

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[[[трифлуорметил]сульфоніл]аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[[[метилсульфоніл]аміно]карбоніл]аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]циклогексанпропанамід,
 N-[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]циклогексанпропанамід,
 N-[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]циклогексанпропанамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксіетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанпропанамід,
 дитрифлуорацетат 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(2-циклогексилетил)-5-хінолінкарбоксаміду,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксіетил)сульфоніл]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-ціано-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[1-[6-хлор-5-[[[циклогексилметил]аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-3-ацетидиніл]-β-аланін,
 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[3-(1Н-тетразол-5-іл)-1-ацетидиніл]-5-хінолінкарбоксамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-(1Н-тетразол-5-іл)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3R)-3-(1Н-тетразол-5-іл)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[[2-(2Н-тетразол-5-іл)етил]аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[4-(4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[4-(4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 трифлуорацетат N-[6-хлор-2-[3-(1Н-тетразол-5-іл)пропіл]-5-хінолініл]циклогексанацетаміду,
 N-[6-хлор-2-[4-(1Н-тетразол-5-іл)бутил]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[4-(1Н-тетразол-5-іл)бутил]-5-хінолінкарбоксамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[2-(1Н-тетразол-5-іл)етокси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[2-(4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)етокси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[4-(1Н-тетразол-5-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід,
 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[4-(1Н-тетразол-5-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксамід,
 6-хлор-N-(2-циклогексилетил)-2-[4-(1Н-тетразол-5-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксамід,
 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-(1,1-діоксид-4-оксо-1,2,5-тіадіазолідин-2-іл)-1-піролідиніл]-5-хінолінкарбоксамід,
 N-[6-хлор-2-(4-ціано-1-піперидиніл)-5-хінолініл]циклогексанацетамід або
 N-[6-хлор-2-[4-[[[трифлуорметил]сульфоніл]аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]циклогексанацетамід.
 10. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (IA) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват за будь-яким з пп.1-9 разом з

фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

11. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п.10, який включає змішування сполуки формули (IA) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за будь-яким з пп.1-9 і фармацевтично прийнятного ад'юванту, розріджувача або носія.

12. Сполука формули (IA) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват за будь-яким з пп.1-9, призначена для застосування у терапії.

13. Застосування сполуки формули (IA) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за будь-яким з пп.1-9 у виробництві медикаменту, призначеного для застосування у лікуванні ревматоїдного артриту.

14. Застосування сполуки формули (IA) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за будь-яким з пп.1-9 у виробництві медикаменту, призначеного для застосування у лікуванні обструктивної хвороби дихальних шляхів.

15. Застосування за п.14, яке **відрізняється** тим, що обструктивною хворобою дихальних шляхів є астма або хронічна обструктивна легенева хвороба.

16. Застосування сполуки формули (IA) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за будь-яким з пп.1-9 у виробництві медикаменту, призначеного для застосування у лікуванні остеоартриту.

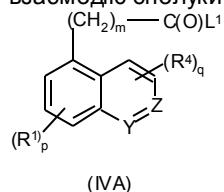
17. Застосування сполуки формули (IA) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за будь-яким з пп.1-9 у виробництві медикаменту, призначеного для застосування у лікуванні атеросклерозу.

18. Застосування сполуки формули (IA) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за будь-яким з пп.1-9 у виробництві медикаменту, призначеного для застосування у лікуванні запального захворювання кишечника або хвороби Крона.

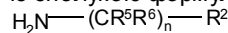
19. Спосіб лікування ревматоїдного артриту або остеоартриту, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за будь-яким з пп.1-9.

20. Спосіб лікування обструктивної хвороби дихальних шляхів, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за будь-яким з пп.1-9.

21. Спосіб одержання сполуки формули (IA) за п.1 або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, в якому проводять: взаємодію сполуки формули (IVA)



де L^1 репрезентує відщеплювану групу (наприклад, гідроксил або галоген), а Y, Z, R^1, R^4, m, p і q є такими, що були визначені для формули (IA), із сполукою формули (VA)



(VA)

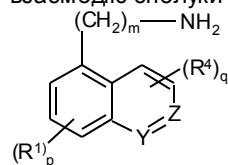
де R^2, R^5, R^6 і n є такими, що були визначені для формули (IA);

і, як варіант, здійснення однієї або декількох наступних операцій:

перетворення на фармацевтично прийнятну сіль, проліки або сольват сполуки.

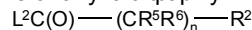
22. Спосіб одержання сполуки формули (IA) за п.1 або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, в якому проводять:

взаємодію сполуки формули (VIA)



де Y, Z, R^1, R^4, m, p і q є такими, що були визначені для формули (IA),

із сполукою формули (VIIA)



(VIIA)

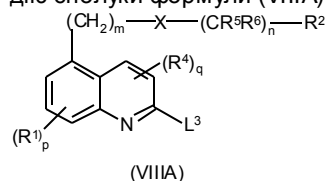
де L^2 репрезентує відщеплювану групу (наприклад, гідроксил або галоген), а R^2, R^5, R^6 і n є такими, що були визначені для формули (IA);

і, як варіант, здійснення однієї або декількох наступних операцій:

перетворення на фармацевтично прийнятну сіль, проліки або сольват сполуки.

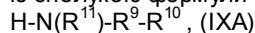
23. Спосіб одержання сполуки формули (IA) за п.1 або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, в якому проводять:

у випадку, коли $Y \in N$ і $Z \in CR^3$, а R^3 репрезентує групу формули (IIA), де $s = 1$ і $X \in >NR^{11}$, взаємодію сполуки формули (VIIIA)



де L^3 є відщеплюваною групою (наприклад, галогеном, пара-толуолсульфонатом або метансульфонатом), а всі інші компоненти є такими, що були визначені для формули (IA),

із сполукою формули (IXA)



де R^9, R^{10} і R^{11} є такими, що були визначені для формули (IIA);

і, як варіант, здійснення однієї або декількох наступних операцій:

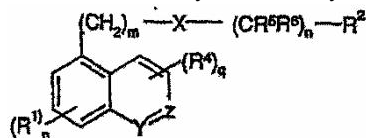
перетворення на фармацевтично прийнятну сіль, проліки або сольват сполуки.

Винахід стосується певних амідних похідних гетероарилу, способів їх приготування, фармацевтичних композицій, що містять їх, і їх застосування у терапії.

Рецептор $P2X_7$, відомий раніше як рецептор $P2Z$, який є контрольованим лігандом іонним каналом, є у клітинах різних типів, головним чином у тих, що беруть участь у запальних/імунних процесах, зокрема, у мастоцитах і лімфоцитах (Т і В). Активування рецептора $P2X_7$ позаклітинними нуклеотидами, зокрема, трифосфатом аденозину, викликає вивільнення інтерлейкіну- 1β (IL- 1β) і утворення гігантських клітин (макрофагів/мікрогліальних клітин), дегрануляцію (мастопітин) і проліферацію (Т-клітин), апоптоз і скидання 1-селектину (лімфоцитів). Рецептори $P2X_7$ знаходяться також на антигенних клітинах (APC), кератиноцитах, сальварних ацинарних клітинах (паротидних), гепатоцитах і мезангіальних клітинах.

Багато отримати сполуки, які діють як антагоністи рецептора $P2X_7$, для використання їх у лікуванні запальних, імунних або серцевосудинних хвороб, в етологіях, де може відігравати роль рецептор $P2X_7$.

Винахід стосується сполуки формули (IA)



(IA)

або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату,

де

m дорівнює 0, 1 або 2;

кожна R^1 незалежно репрезентує галоген або C_{1-6} алкіл, як варіант, заміщений щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, галогену і C_{1-6} алкокси;

q дорівнює 0, 1 або 2;

кожна R^4 незалежно репрезентує галоген або C_{1-6} аліл, як варіант, заміщений щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, галогену і C_{1-6} алкокси;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

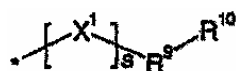
X - $-C(O)NH-$ або $-NHC(O)-$;

p дорівнює 0, 1, 2 або 3;

У кожному угрупованні CR^5R^6 R^5 і R^6 кожна незалежно репрезентує гідроген, C_{1-6} алкіл або R^5 і R^6 разом з атомом карбону, до якого вони обидві приєднані, можуть утворювати 3 - 6-членне циклоалکیلне кільце;

R^2 репрезентує 4-9-членну циклоалکیلну кільцеву систему, яка, як варіант, може бути заміщена щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, $-S(O)_rC_{1-6}$ алкілу, $-NR^7R^8$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-SO_2NR^{16}$ R^{17} , $-NR^{18}SO_2R^{19}$, C_{1-6} алкокси-, C_{1-6} гідроксиалкільної або C_{1-6} алкільної груп, де C_{1-6} алкільна група може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним галогеном; f дорівнює 0, 1 або 2;

одна з Y або Z є нітрогеном, а інша є групою CR^3 , де R^3 - група формули (IIA):



(IIA)

в якій X^1 репрезентує атом кисню або сульфору або групу $>N-R^{11}$, де R^{11} є гідрогеном або C_{1-6} алкільною групою, яка може бути, як варіант, заміщена одним або більше замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену або C_{1-6} алкокси; s дорівнює 0 або 1;

R^9 репрезентує зв'язок або C_{1-6} алкіленову групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, галогену і C_{1-6} алкокси;

R^{10} репрезентує гідроген, гідроксил, карбоксил, $-C(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-C(O)NOH$ або групу $-WR^{23}$,

або R^{10} репрезентує 4 - 9-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, будь-яке з яких може включати місткові групи, причому карбоциклічне і гетероциклічне кільця можуть бути, як варіант, заміщені щонайменше одним замісником, вибраним з галогену, гідроксилу, $=O$, карбоксилу, ціано, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, груп $-WR^{24}$, $-C(O)NOH$, $-(CH_2)_tNR^{25}R^{26}$, $-(CH_2)_tC(O)NR^{27}R^{28}$, $-(CH_2)_tR^{29}$, $-(CH_2)_tNR^{30}C(O)R^{31}$, $S(O)_rR^{32}$, $NR^{33}SO_2R^{34}$, $NR^{35}C(O)NR^{36}S(O)_rR^{37}$, $S(O)_r(CH_2)_tNR^{38}R^{39}$, $-NR^{40}S(O)_rR^{41}R^{42}$, $S(O)_r(CH_2)_tC(O)OR^{43}$ або $-M(CH_2)_tC(O)OR^{44}$, де M репрезентує зв'язок, O або групу $>NR^{45}$;

t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

r дорівнює 0, 1 або 2;

R^{21} і R^{22} незалежно вибрані з гідрогену, C_{2-7} алкенілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, $-SO_2R^{46}$, $-C(O)NHSO_2R^{47}$, 3 - 8-членного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, які можуть бути, як варіант, заміщені щонайменше одним замісником, вибраним з галогену, гідроксилу і карбоксилу,

або R^{21} і R^{22} можуть незалежно репрезентувати C_{1-7} алкільну групу, яка, як варіант, може бути заміщена щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, карбоксилу, гідроксилу, $-NH(CH_2)_{2-4}OH$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкоксикарбонілу, $-NR^{48}R^{49}$, $-C(O)NR^{50}R^{51}$, $-NR^{52}COR^{53}$, $-NR^{54}SO_2R^{55}$ і $-NR^{67}C(O)NR^{68}SO_2R^{66}$;

W і W незалежно репрезентують зв'язок, O , $S(O)_p$, $-NR^{57}C(O)-$, $-C(O)NR^{58}$, $-SO_2NR^{59}$, $-NR^{60}SO_2$, $>NR^{61}$, C_{1-6} алкілен або групи $-O(CH_2)_{1-6}$, $-S(O)_p(CH_2)_{1-6}$, $NR^{62}(CH_2)_{1-6}$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}$, $-S(O)_p(CH_2)_{1-3}$, $-(CH_2)_{1-3}NR^{63}(CH_2)_{1-3}$, $-(CH_2)_t(CH_2)_{1-3}NR^{64}(CH_2)_{0-3}$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR^{65}(CH_2)_{0-3}$ або $-S(O)_p(CH_2)_{1-6}NR^{66}$; p дорівнює 0, 1 або 2;

R^{23} і R^{24} незалежно репрезентують 3 - 10-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце з 1 - 5 гетероатомами, незалежно вибраними з нітрогену, кисню і сульфору, причому кожне з кільце може бути, як варіант, заміщене щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, $=O$, $=S$, нітро, ціано, аміно, галогену, $-SO_2C_{1-6}$ алкільної, C_{1-6} алкілкарбонільної, C_{1-6} алкоксикарбонільної, C_{1-6} алкіламіно, ди- d -алкіламіно і C_{1-6} алкільної груп, причому C_{1-6} алкільна група може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з галогену і гідроксилу;

$R^7, R^8, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ і R^{19} кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C_{1-6} алкільну групу, як варіант, заміщену щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, галогену і C_{1-6} алкокси, або будь-які з $R^7, R^8, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ і R^{17} разом з атомом нітрогену, до якого вони обидві приєднані, можуть утворювати 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце;

$R^{20}, R^{34}, R^{37}, R^{46}, R^{47}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{66}, R^{67}$ і R^{68} кожна незалежно репрезентує гідроген або C_{1-6} алкільну групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з галогену і гідроксилу;

$R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{35}$ і $R^{36}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{48}, R^{49}, R^{50}$ і R^{51}, R^{52} і R^{53} кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C_{1-6} алкільну, C_{2-6} гідроксиалкільну або C_{3-8} циклоалкільну групу, або будь-які з R^{25} і $R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{38}, R^{41}, R^{42}, R^{48}, R^{49}, R^{50}$ і R^{51} разом з атомом нітрогену, до якого вони обидві приєднані, можуть утворювати 3 - 8- членне насичене гетероциклічне кільце; R^{29} є арилом.

Деякі сполуки формули (IA) можуть існувати у стереоізомерних формах. Винахід включає всі геометричні і оптичні ізомери сполуки формули (IA) і їх суміші, включаючи рацемати. Таутомери і їх суміші також утворюють аспект винаходу.

Тут термін "галоген" включає флуор, хлор, бром і йод, зокрема, флуор і хлор. У даному описі, якщо не зазначено інше, алкільний замісник або алкільний компонент у заміщувочій групі може бути лінійним або розгалуженим і може мати до 10 атомів карбону. Приклад алкільних груп/компонентів, що мають до 7 атомів карбону, включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил і н-гептил.

Термін "циклоалкіл", якщо не зазначено інше, означає насичені алкільні кільця, які мають 3 - 9, бажано, 4 - 7 атомів карбону. Термін "гетероатом" включає кисень, сульфур і нітроген. Термін "арил" стосується ароматичних груп, наприклад, фенілу або нафтилу, зокрема, фенілу. "Карбоциклічний" стосується насичених або ненасичених кілець з 3 - 10 атомами карбону.

Термін "гетероциклічний" включає насичені і ненасичені кільця, які, якщо не зазначено інше, мають 3 - 10 атомів, щонайменше один з яких є гетероатомом, вибраним з кисеню, сульфору або нітрогену. Кільця можуть бути моно- або біциклічними і насиченими або ненасиченими. Біциклічні кільця можуть бути повністю або частково ароматичними. Нітрогенні гетероатоми можуть бути заміщені і можуть мати форму N-оксидів. Атоми сульфору можуть бути у формі S, S(O) або S(O)₂. Зокрема, гетероциклічні кільця у сполуках формул (IA) і (IB) є насиченими кільцями, наприклад, піперидином, піперазином, піролідином або гомопіперидином.

"Гідроксиалкільний" замісник може містити одну або більше гідроксильних груп, бажано, одну гідроксильну групу.

У формулі (IA) кожна R^1 або R^4 незалежно репрезентує галоген або C_{1-6} , бажано, C_{1-4} алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-

бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил), як варіант, заміщені щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену (наприклад, хлору, флуору, броду або йоду) і C_{1-6} , бажано C_{1-4} алкокси (наприклад, метокси, етокси, н-пропокси або н-бутокси).

У втіленні винаходу у формулі (IA) $p=0$ або $p=1$ і R^1 репрезентує галоген, бажано хлор, або R^1 репрезентує метил.

У втіленні винаходу у формулі (IA) p дорівнює 1 або 2, бажано 1, а $q=0$.

У втіленні винаходу у формулі (IA) m дорівнює 1 або 0, бажано 0.

У формулі (IA) у кожному угрупованні CR^5R^6 , R^5 і R^6 кожна незалежно репрезентує гідроген, галоген (наприклад, хлор, флуор, бром або йод) або C_{1-6} , бажано C_{1-4} алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, s-пентил або н-гексил), або R^5 і R^6 разом з атомом карбону, до якого вони обидві приєднані, утворюють 3-6-членне циклоалкільне кільце (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил).

У втіленні винаходу у формулі (IA) R^5 і R^6 кожна незалежно репрезентує гідроген, C_{1-4} алкіл, бажано, метил, або R^5 і R^6 разом з атомом карбону, до якого вони обидві приєднані, утворюють циклопропільне кільце. У бажаному варіанті кожна R^5 і R^6 є гідрогеном.

Ін формулі (IA), R^2 репрезентує 4 - 9-членну циклоалкільну кільцеву систему, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), незалежно вибраним з галогену (наприклад, хлору, флуору, броду або йоду), гідроксилу, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкілу, $-NR^7R^8$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-SO_2NR^{16}R^{17}$, $-NR^{18}SO_2R^{19}$, C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, н-пропокси або н-бутокси), C_{1-6} гідроксиалкілу (наприклад, $-CH_{20}H$, $-CH_2CH_{20}H$, $-CH_2CH_2CH_{20}H$ або $-CH(OH)CH_3$) або C_{1-6} , бажано C_{1-4} алкільної групи (наприклад, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, трет-бутилу, н-пентилу або н-гексилу), яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним галогеном (наприклад, хлором, флуором, бромом або йодом); f дорівнює 0, 1 або 2.

у формулі (IA), бажані 4 - 9-членні циклоалкільні кільцеві системи R^2 включають циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

у формулі (IA), бажані замісники на 4 - 9-членній циклоалкільній кільцевій системі R^2 включають галоген, гідроксил, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкільну і C_{1-6} алкільну фути.

У формулі (IA) приклади груп $-S(O)_2C_{1-6}$ алкіл включають метилтіо, етилтіо, метилсульфініл, етилсульфініл, метилсульфоніл і етилсульфоніл.

У втіленні винаходу у формулі (IA) R^2 репрезентує циклопентильне або циклогексильне кільце, як варіант, заміщене C_{1-4} алкільною групою.

У формулі (IA) одна з Y або Z є нітрогеном, а інша є групою CR^3 , де R^3 - група формули (IA)



(IA);

в якій X^1 репрезентує атом оксигену або сульфору, або групу $>N-R^{11}$, де R^{11} є гідрогеном або C_{1-5} , бажано, C_{1-4} алкільною групою (наприклад, метилом, етилом, *n*-пропілом, ізопропілом, *n*-бутилом, ізобутилом, трет-бутилом), яка може бути, як варіант, заміщена одним або більше замісниками (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), вибраними з гідроксилу, галогену (наприклад, хлору, фтору, бромово або йоду) або C_{1-6} , бажано, C_{1-4} алкокси (наприклад, метокси, етокси, *n*-пропокси або *n*-бутокси); s дорівнює 0 або 1.

У втіленні винаходу у формулі (IA) Y є нітрогеном і Z є групою CR^3 .

У формулі (IIA), R^9 репрезентує зв'язок або C_{1-5} , бажано, C_{1-3} алкіленову групу (наприклад, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ або $-CH_2CH_2CH_2-$), яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), вибраним з гідроксилу, галогену (наприклад, хлору, фтору, бромово або йоду) або C_{1-6} , бажано, C_{1-4} алкокси (наприклад, метокси, етокси, *n*-пропокси або *n*-бутокси).

У формулі (IIA), R^{10} репрезентує гідроген, гідроксил, карбоксил, $-C(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-C(O)NOH$ або групу $-WR^{23}$;

або R^{30} репрезентує 4 - 9-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, будь-яке з яких може включати місткову групу і може бути, як варіант, заміщене щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), вибраним з галогену (наприклад, хлору, фтору, бромово або йоду), гідроксилу, $=O$, карбоксилу, ціано, C_{1-6} , бажано, C_{1-4} алкілу (наприклад, метилу, етилу, *n*-пропілу, ізопропілу, *n*-бутилу, ізобутилу, трет-бутилу, *n*-пентилу), C_{1-6} , бажано, C_{1-4} гідроксильного (наприклад, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ або $-CH(OH)CH_3$, груп $-WE^{24}$, $-C(O)NOH$, $-(CH_2)_iR^{25}R^{26}$, $-(CH_2)_iC(O)NR^{27}R^{28}$, $-(CH_2)_iR^{29}(CH_2)_jNR^{30}C(O)R^{31}$, $-S(O)_rR^{32}$, $-NR^{33}SO_2R^{34}$, $-NR^{35}C(O)NR^{36}S(O)_rR^{37}$, $-S(O)_r(CH_2)_iNR^{38}R^{39}$, $-NR^{40}(SO)_rNR^{41}R^{42}$, $-S(O)_r(CH_2)_iC(O)OR^{43}$ або $M(CH_2)_iC(O)OR^{44}$, де M репрезентує зв'язок, O , $S(O)_r$ або групу $>NR^{45}$.

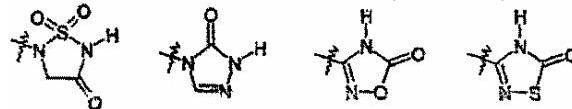
У втіленні винаходу у формулі (IIA) t дорівнює 0, 1 або 2, бажано, 0.

У втіленні винаходу у формулі (IIA) R^9 репрезентує C_{1-5} алкіленову групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним гідроксильним; і R^{10} репрезентує гідроген, гідроксил, карбоксил, $-C(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-C(O)NOH$ або групу $-WR^{23}$.

У формулі (IIA), коли R^{10} репрезентує 4 - 9-членне карбоциклічне кільце, приклади таких кілець включають циклобутил, циклопентил, циклогексил, бажано, циклогексил.

У формулі (IIA), коли R^{10} репрезентує 4-9-членне гетероциклічне кільце, воно, бажано, має 1 - 3, більш бажано, 1 - 2 гетероатоми вибрані з нітрогену, оксигену і сульфору, бажано, нітрогену. Приклади бажаного гетероциклічного кільця R^{10} у формулі (IIA) включають піролідініл, піперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл і гомопіперидиніл.

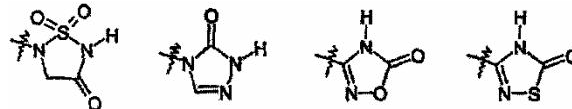
У формулі (IIA), де R^{10} репрезентує заміщене 4 - 9-членне гетероциклічне кільце, приклади бажаних замісників для цього кільця включають гідроксил, ціано, карбоксил, метил, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-NHCH_2C(O)OH$, $-NHCH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-SO_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_2CH_2OH)C(O)OC(CH_3)_3$, $-NHSO_2CF_3$, $-NHC(O)NHSO_2CH_3$, тетразоліл і групи формул:



У втіленні винаходу у формулі (IIA) $s=0$; R^9 є зв'язком; і R^{10} C , як варіант, заміщеним 4 - 9-членним карбоциклічним або гетероциклічним кільцем.

У втіленні винаходу, де у формулі (IIA) $s=0$, а R^9 репрезентує зв'язок, R^{10} репрезентує піролідинільну, піперидинільну, піперазинільну або гомопіперидинільну групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, ціано, карбоксилу, метилу, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-NHCH_2C(O)OH$, $-NHCH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-SO_2CH_2CH_2OH$, $-N(CH_2CH_2OH)C(O)OC(CH_3)_3$, $-NHSO_2CF_3$, $-NHC(O)NHSO_2CH_3$.

В іншому втіленні винаходу, де у формулі (IIA) $s=0$, а R^9 репрезентує зв'язок, R^{10} репрезентує піролідинільну, піперидинільну, піперазинільну або гомопіперидинільну групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з тетразолілу і групи формул:



У формулі (IIA) R^{21} і R^{22} незалежно вибрані з гідрогену, C_{2-7} алкенилу, C_{1-6} алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу або етилкарбонілу), $-SO_2R^{46}$ (наприклад, SO_2CF_3), $-C(O)NHSO_2R^{47}$ (наприклад, $-C(O)NHSO_2CH_3$), 3 - 8-членного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, заміщеного щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), вибраним з галогену, гідроксилу і карбоксилу. Коли R^{21} і/або R^{22} репрезентують 3 - 8-членне гетероциклічне кільце, воно, бажано, має 1 - 3, більше бажано, 1 - 2, гетероатомів, вибраних з нітрогену, оксигену і сульфору.

В іншому варіанті у формулі (IIA) R^{21} і R^{22} можуть незалежно репрезентувати C_{1-7} , бажано C_{1-4} алкільную групу (наприклад, метил, етил, *n*-пропіл, ізопропіл, *n*-бутил, ізобутил, трет-бутил, *n*-пентил), яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), вибраним з галогену (наприклад, хлору, фтору, бромово або йоду), карбоксилу, гідроксилу, $-NH(CH_2)_2OH$, C_{1-6} , бажано, C_{1-4} алкокси (наприклад, метокси, етокси, *n*-пропокси або *n*-бутокси), C_{1-6} алкілтію (наприклад, метилтію, етилтію, *n*-пропілтію або *n*-бутилтію), C_{1-6} , бажано, C_{1-4} алкоксикарбонілу (наприклад, метоксикарбонілу

або етоксикарбонілу, $-NR^{48}R^{49}$, $-C(O)NR^{50}R^{51}$, $NR^{52}C(O)R^{53}$, $-NR^{54}SO_2R^{55}$ і $-NR^{67}C(O)NR^{68}SO_3R^{56}$.

У втіленні винаходу у формулі (IIA), де $s=1$, а R^9 є зв'язком, R^{10} не є гідроксилом, карбоксилем, $-C(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$ або $C(O)NOH$.

У формулі (IIA) у групах $-WR^{23}$ і $-W'R^{24}$, W і W' , бажано, незалежно репрезентують зв'язок, O , S , SO , SO_2 або $>NR^{61}$, більш бажано, зв'язок.

У формулі (IIA), R^{23} і R^{24} незалежно репрезентують 3 - 10-, бажано 5 - 6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце з 1 - 5, бажано, 2 - 4, гетероатомами, незалежно вибраними з нітрогену, кисню і сульфуру, яке може бути, як варіант, заміщене щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно), вибраним з гідроксилу, $=O$, $=S$, нітро, ціано, аміно, галогену (наприклад, хлору, флуору, бромово або йоду), $-SO_2C_{1-6}$ алкілу, C_{1-6} алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу або етилкарбонілу), C_{1-6} алкоксикарбонілу (наприклад, метоксикарбонілу або етоксикарбонілу), C_{1-6} алкіламіну (наприклад, метиламіну або етиламіну), ди- C_{1-6} алкіламіну (наприклад, диметиламіну) і C_{1-6} алкільної групи (наприклад, метилу, етилу, *n*-пропілу, ізопропілу, *n*-бутилу, ізобутилу, трет-бутилу, *n*-пентилу або *n*-гексилу), яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно), вибраним з галогену (наприклад, хлору, флуору, бромово або йоду) і гідроксилу.

Приклади груп R^{23} і R^{24} , які згідно з винаходом можуть бути використані у формулі (IA) включають:

(I) тетразоліл;

(II) 5 - 6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце з 1 - 4, бажано, 1 - 3, гетероатомами, вибраними з нітрогену, кисню і сульфуру, заміщене щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно), вибраним з гідроксилу, $=O$ і $=S$, причому це кільце може бути додатково, як варіант, заміщене щонайменше одним замісником, вибраним з галогену (наприклад, хлору, флуору, бромово або йоду), нітро, ціано, $-SO_2C_{1-6}$ алкілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{1-6} алкоксикарбонілу і C_{1-6} , бажано, C_{1-4} алкільної групи, яка може бути, як варіант, заміщене щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками) вибраними з галогену (наприклад, хлору, флуору, бромово або йоду) і гідроксилу;

(III) 1,2,3-триазолільну або 1,2,4-триазолільну групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками), вибраним з галогену (наприклад, хлору, флуору, бромово або йоду), нітро, ціано, $-SO_2C_{1-6}$ алкілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{1-6} алкоксикарбонілу і C_{1-6} , бажано C_{1-4} алкільної групи, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками) вибраними з галогену (наприклад, хлору, флуору, бромово або йоду) і гідроксилу; і

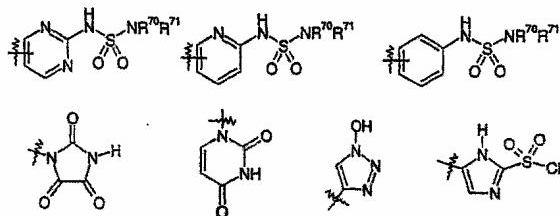
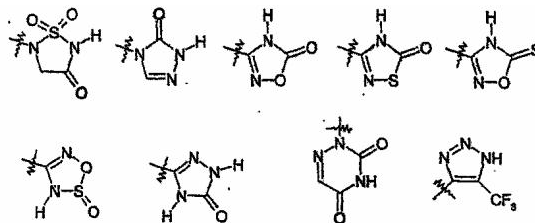
(IV) фенільну групу або 5-6-членне ненасичене гетероциклічне кільце з 1 - 2 атомами нітрогену, заміщені групою $-MR^{69}SO_2NR^{70}R^{71}$ або групою -

SO_2R^{72} , де R^{69} , R^{70} , R^{71} і R^{72} кожна незалежно репрезентують атом гідрогену або C_{1-6} , бажано C_{1-4} алкільну групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками) вибраними з галогену (наприклад, хлору, флуору, бромово або йоду) і гідроксилу.

Коли у формулі (IIA) S^{23} і/або R^{24} репрезентують 5 - 6-членне гетероциклічне кільце, заміщене щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, $=O$ або $=S$, гетероатоми нітрогену у цьому гетероциклічному кільці можуть нести гідроксильні замісники, а атоми сульфуру у можуть мати форму S , $S(O)$ (нести один оксо-замісник) або $S(O)_2$ (тобто нести два оксо-замісники).

Коли у формулі (IIA), R^{23} і/або R^{24} репрезентують 5 - 6-членне ненасичене гетероциклічне кільце з 1 - 2 атомами нітрогену, заміщене групою $-NR^{69}SO_2NR^{70}R^{71}$ або групою $-SO_2R^{72}$, приклади бажаних гетероциклічних кілець включають піридиніл, піримідиніл і імідазоліл.

У формулі (II) приклади груп $-R^{23}$ і $-R^{24}$ включають:



У втіленні винаходу у формулі (IIA) R^{20} репрезентує $-WB^{23}$ або R^{10} репрезентує 4 - 9-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, будь-яке з яких може включати місткові групи і заміщене щонайменше одним замісником $-W'R^{24}$. У цьому втіленні W , $W'R^{23}$ і R^{24} є такими, що були визначені вище.

У втіленні винаходу R^{23} і R^{24} незалежно вибрані з тетразолілу або 5 - 6-членного карбоциклічного або гетероциклічного кільця з 1 - 3 гетероатомами, вибраними з нітрогену, кисню і сульфуру, заміщеного щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, $=O$ і $=S$. В іншому аспекті цього втілення W і W' репрезентують зв'язок.

У формулі (IA) R^7 , R^8 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} і R^{19} кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C_{1-6} , бажано, C_{1-4} алкіл (наприклад, метил, етил, *n*-пропіл, ізопропіл, *n*-бутил, ізобутил, трет-бутил, *n*-пентил або *n*-гексил), як варіант, заміщений щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно), вибраним з гідроксилу, галогену (наприклад, хлору, флуору, бромово або йоду) і C_{1-6} , бажано C_{1-4} алкокси (наприклад, метокси, етокси,

п-пропоксид або п-бутоксид) або будь-які з R^7 і R^8 , R^{14} і R^{15} , R^{16} і R^{17} разом з атомом нітрогену, до якого вони обидві приєднані, можуть утворювати 3 - 8-членне насичене гетероциклічне кільце (наприклад, піперидинове або піперазинове кільце).

У формулі (IA), R^{20} , R^{34} , R^{37} , R^{46} , R^{47} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} , R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} і R^{66} кожна незалежно репрезентує гідроген або C_{1-6} -бажано, C_{1-4} -алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил), який може бути, як варіант, заміщений щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно), вибраним з галогену (наприклад, хлору, флуору, бромово або йоду) і гідроксиду.

У формулі (IA) R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{35} , R^{36} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} і R^{53} кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C_{1-6} -бажано C_{1-4} -алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил), C_{2-6} -бажано, C_{1-4} -гідроксиалкіл (наприклад, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ або $-CH(OH)CH_3$), або C_{3-8} -бажано, C_{4-8} -циклоалкільную групу (наприклад, циклобутил, циклопентил і циклогексил), або будь-які з R^{25} і R^{26} , R^{27} і R^{28} , R^{38} і R^{39} , R^{41} і R^{42} , R^{48} і R^{49} , R^{50} і R^{51} разом з атомом нітрогену, до якого вони обидві приєднані, можуть утворювати 3 - 8-членне насичене гетероциклічне кільце (наприклад, піролідинове або піперазинове); R^{25} є арилом (наприклад, фенілом).

У формулі (IIA) жодна гідроксильна група не приєднана до атому карбону, суміжного до атому нітрогену. Крім того, якщо R^9 не є зв'язком, група R^{10} може бути приєднана до C_{1-C_5} -алкільного компонента R^9 у будь-якому додатному місці; отже, R^{10} може бути приєднана до внутрішнього або кінцевого атому карбону C_{1-C_5} -алкільного компонента R^9 .

Одне з втілень винаходу стосується сполуки формули (IA) або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, де:

p дорівнює 0 або 1;

R^1 репрезентує галоген або метил;

$q=0$;

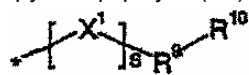
X є $-C(O)NH$ - або $-NHC(O)-$;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

$m=0$;

у кожному угрупованні CR^5R^6 , R^5 і R^6 кожна незалежно репрезентує гідроген або C_{1-4} -алкільную групу або R^5 і R^6 разом з атомом карбону, до якого вони обидві приєднані, можуть утворювати циклопропільне кільце;

R^2 репрезентує 4 - 7-членне циклоалкільне кільце, як варіант, заміщене C_{1-4} -алкільною групою, яка може бути, як варіант, заміщена 1 - 3 атомами галогену; Y є нітрогеном і Z є групою CR^3 де R^3 є групою формули (IIA)



(IIA);

s дорівнює 0 або 1;

X^1 є групою $>N-R^{11}$, де R^{11} є гідрогеном або C_{1-4} -алкільною групою;

R^9 репрезентує зв'язок або C_{1-5} -алкіленову групу, як варіант, заміщену гідроксидом;

R^{10} репрезентує гідроген, гідроксил, карбоксил, $-C(O)OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$ або $C(O)NOH$, або R^{10} репрезентує 4 - 9-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, причому гетероциклічне кільце має 1 або 2 атоми нітрогену, і карбоциклічне або гетероциклічне кільце може бути, як варіант, заміщене щонайменше одним замісником, вибраним з галогену, карбоксилу, ціано, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -гідроксиалкілу, $-C(O)NOH$, $(CH_2)(NR^{25}R^{26})$, $-(CH_2)(C(O)NR^{27}R^{28})$, $-(CH_2)(R^{29})$, $(CH_2)(NR^{30}C(O)R^{31})$, $NR^{33}SO_2R^{34}$, $NR^{35}C(O)NR^{36}S(O)R^{37}$, $-S(O)(CH_2)NR^{38}R^{39}$, $-S(O)(CH_2)C(O)R^{43}$ або $M(CH_2)C(O)OR^{44}$, де M репрезентує зв'язок, O або групу $>NR^{43}$;

t дорівнює 0, 1 або 2;

g дорівнює 0, 1 або 2;

R^{21} і R^{22} незалежно вибрані з гідрогену, C_{2-7} -алкенілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, $-SO_2R^{46}$, $-C(O)NHSO_2R^{47}$, або R^{21} і R^{22} можуть незалежно репрезентувати C_{1-7} -алкільную групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, карбоксилу, гідроксиду, $-NH(CH_2)_{2-4}OH$, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкілтіо, C_{1-6} -алкоксикарбонілу, $-NR^{48}R^{49}$, $-C(O)NR^{50}R^{51}$, $NR^{52}COR^{53}$, $-NR^{54}SO_2R^{55}$ і $-NR^{67}C(O)NR^{68}SO_2R^{56}$;

кожна з R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{35} , R^{36} , R^{38} , R^{39} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} і R^{53} незалежно репрезентує атом гідрогену, C_{1-6} -алкільную групу або C_{2-6} -гідроксиалкільную групу; R^{29} є арилом, а кожна з R^{34} , R^{37} , R^{46} , R^{47} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{67} і R^{68} незалежно репрезентує гідроген або C_{1-6} -алкільную групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з галогену і гідроксиду.

Інше втілення винаходу стосується сполуки формули (IA) або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, де:

p дорівнює 0 або 1;

R^1 репрезентує галоген або метил;

$q=0$;

X є $-C(O)NH$ - або $-NHC(O)-$;

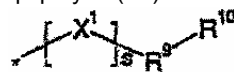
n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

$m=0$;

у кожному угрупованні CR^5R^6 кожна з R^5 і R^6 незалежно репрезентує гідроген або C_{1-4} -алкільную групу або R^5 і R^6 разом з атомом карбону, до якого вони обидві приєднані, можуть утворювати циклопропільне кільце;

R^2 репрезентує 4 - 7-членне циклоалкільне кільце, як варіант, заміщене C_{1-4} -алкільною групою, яка може бути, як варіант, заміщена 1 - 3 атомами галогену;

Y є нітрогеном і Z є групою CR^3 , де R^3 є групою формули (IIA)



(IIA);

s дорівнює 0 або 1;

X^1 є групою $>N-R^{11}$, де R^{11} є гідрогеном або C_{1-4} -алкільною групою;

R^9 репрезентує зв'язок або C_{1-5} -алкіленову групу, як варіант, заміщену гідроксидом;

R^{10} репрезентує групу $-WR^{23}$ або R^{10} репрезентує 4 - 9-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, причому гетероциклічне кільце має 1 - 2 атоми нітрогену, і карбоциклічне або гетероциклічне кільце заміщене щонайменше одним замісником $-WR^{24}$ і може бути додатково, як варіант, заміщене щонайменше одним замісником, вибраним з галогену або C_{1-6} алкілу;

W і W' незалежно репрезентують зв'язок; і R^{23} і R^{24} незалежно репрезентують групу, вибрану з тетразолілу; 5 - 6-членного карбоциклічного або гетероциклічного кільця з 1 - 3 гетероатомами, вибраними з нітрогену, кисню і сульфуру, заміщеного щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, $=O$ і $=S$ і, як варіант, додатково заміщеного щонайменше одним замісником, вибраним з галогену, нітро, ціано, $-SO_2C_{1-6}$ алкілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{1-6} алкоксикарбонілу, і C_{1-6} алкільної групи, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з галогену і гідроксилу;

1,2,3-триазолільна або 1,2,4 триазолільна група може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з галогену, нітро, ціано, $-SO_2C_{1-6}$ алкілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{1-6} алкоксикарбонілу і C_{1-6} алкілу;

фенільна група або 5 - 6-членне ненасичене гетероциклічне кільце має 1 - 2 атоми нітрогену, і заміщені групою $-NR^{69}SO_2NR^{70}R^{71}$ або групою $-SO_2R^{72}$, де кожна з R^{69} і R^{70} , R^{71} і R^{72} незалежно репрезентує атом гідрогену або C_{1-6} , бажано, C_{1-4} алкільну групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками) вибраними з галогену (наприклад, хлору, флуору, броду або йоду) і гідроксилу.

Ще одне втілення винаходу стосується сполуки формули (IA) або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, де:

p дорівнює 0 або 1;

R^1 репрезентує галоген або метил;

$q=0$;

$X \in -C(O)NH-$ або $-NHC(O)-$;

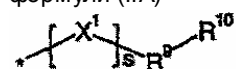
n дорівнює 1 або 2,

$m=0$;

у кожному угрупованні CR^5R^6 кожна з R^5 і R^6 незалежно репрезентує гідроген або C_{1-4} алкільну групу;

R^2 репрезентує 5- або 6-членне циклоалкільне кільце, як варіант, заміщене C_{1-4} алкільною групою;

Y є нітрогеном і Z є групою CR^3 , де R^3 є групою формули (IIA)



(IIA);

$s=0$;

R^9 репрезентує зв'язок; і

R^{10} репрезентує 4 - 9-членне гетероциклічне кільце з 1 або 2 атомами нітрогену, яке може бути, як варіант, заміщене щонайменше одним замісником, вибраним з гідроксилу, ціано, карбоксилу, метилу, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-NHCH_2C(O)OH$, $-NHCH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-SO_2CH_2CH_2OH$, -

$N(CH_2CH_2OH)C(O)OC(CH_3)S$, $-NHSO_2CF_3$, $-NHC(O)NHSO_2CH_3$.

В іншому втіленні винаходу сполукою формули (IA) є:

дигідрохлорид N -[6-хлор-2-(4-піперидинілметил)-5-хінолініл]-циклогексан-ацетаміду,

дигідрохлорид N -[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду,

дигідрохлорид N -[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-циклогексан-ацетамід,

гідрохлорид 6-хлор- N -(циклогексилметил)-2-метил-5-хінолін-карбоксаміду,

гідрохлорид N -[6-хлор-2-[(3-гідроксипропіл)аміно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду,

N -[6-хлор-2- C [[$(2R)$ -2,3-дигідроксипропіламіно]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,

4-[[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]аміно]-бутанова кислота,

дигідрохлорид N -(6-хлор-2-[метил[3-метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-4-

(трифлуорметил)циклогексанацетаміду,

N -[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-4-(трифлуорметил)-циклогексанацетамід,

N -[6-хлор-2-(гексагідро-1H-1,4-діазепін-1-іл)-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,

N -[6-хлор-2-[(цис-3,5-диметил-1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,

дигідрохлорид N -[6-хлор-2-(4-метил-1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду ацетат

N -[6-хлор-2-[(1S,2S)-2,5-дізабіцикло[2,2,1]гепт-2-іл]-8-хінолініл]-циклогексанацетаміду,

дигідрохлорид N -[6-хлор-2-[(3R)-3-піролідиніламіно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду

дигідрохлорид N -2-[3-(етиламіно)пропіл]-6-метил-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду,

дигідрохлорид N -[6-хлор-2-[3-(етиламіно)пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду,

дигідрохлорид N -[6-хлор-2-[[2-[(2-гідроксиетил)аміно]етил]аміно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду,

N -5-хінолініл-циклогексанацетамід,

1-метил- N -5-хінолініл-циклогексанацетамід,

4-метил- N -5-хінолініл-циклогексанацетамід,

N -5-хінолініл-циклопентанпропанамід,

N -[6-хлор-2-[3-[(3-гідроксипропіл)аміно]пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,

N -[2-(3-амінопропіл)-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,

N -[6-хлор-2-[3-[[[(метилсульфоніл)аміно]карбоніл]аміно]пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,

дигідрохлорид N -[2-[3-(бутиламіно)пропіл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду,

гідрохлорид N -[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-1-циклогексил-циклопропанкарбоксаміду,

N -[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-1-циклогексил-циклопропанкарбоксамід,

N-[6-хлор-2-[(3R)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[2-[(3R)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[2-(4-аміно-1-піперидиніл)-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3R)-3-(метиламіно)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3R)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-(метиламіно)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3R)-3-гідрокси-2-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-метил-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-метил-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-5-[(циклогексилцетил)аміно]-2-хінолініл]-гліцин,
 N-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-β-аланін,
 6-хлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксамід,
 дигідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексил)метил-2-(1-піперазиніл)-5-хінолінкарбоксаміду,
 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід,
 дигідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолінкарбоксаміду,
 дигідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[метил[2-(метиламіно)етил]аміно]-5-хінолінкарбоксаміду,
 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[3-[(3-гідроксипропіл)аміно]пропіл]-5-хінолінкарбоксамід,
 дигідрохлорид 2-[(3R)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксаміду,
 трифлуорацетат N-(2-аміно-6-хлор-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду,
 гідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолінкарбоксаміду,
 2-[(3S)-3-аміно-1-піперидиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід, гідрохлорид
 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксаміду,
 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-(3-гідрокси-1-ацетидиніл)-5-хінолінкарбоксамід,
 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід,
 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-ацетидиніл]-5-хінолінкарбоксамід,
 1,1-диметилетиловий естер [1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл](2-гідроксиетил)-карбамової кислоти,

N-(циклогексилметил)-6-метил-5-хінолінкарбоксамід,
 ацетат 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-N-(циклогексилметил)-6-метил-5-хінолінкарбоксаміду,
 N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]метил]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піперидиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор]-5-хінолініл]-циклопентанпропанамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклопентанпропанамід,
 N-[6-хлор-2-[4-(1,5-дигідро-5-оксо-4H-1,2,4-триазол-4-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 трифлуорацетат 1-(6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл)-D-проліну,
 літієва сіль 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти,
 6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолінбутанова кислота,
 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидиноцтова кислота,
 літієва сіль 4-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-1-піперазиноцтової кислоти,
 6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолінпентанова кислота,
 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-D-пролін,
 трифлуорацетат 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-L-проліну,
 ацетат 4-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-1-піперазиноцтової кислоти,
 натрієва сіль 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти,
 трифлуорацетат 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидиноцтової кислоти,
 1-[6-хлор-5-[(2-циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонова кислота,
 1-[6-хлор-5-[(3-циклопентил)-1-оксопропіл]аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонова кислота,
 калієва сіль 1-[6-хлор-5-[(3-циклогексил-1-оксопропіл)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти,
 1-[6-хлор-5-[(1-метилциклогексил)ацетил]аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонова кислота,
 N-[6-хлор-2-[3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2[[[2-гідроксиетил)аміно]метил]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[3-(метиламіно)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,

N-[6-хлор-2-[2-[(метиламіно)метил]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[2-[(3R)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-6-метил-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-гліцин,
 N-[2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-6-метил-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-3-аланін,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[[[(трифлуорметил)сульфоніл]аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[[[(метилсульфоніл)аміно]карбоніл]аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанпропанамід,
 N-[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-циклогексанпропанамід,
 N-[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанпропанамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанпропанамід,
 Дитрифлуорацетат 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(2-циклогексилетил)-5-хінолінкарбоксамід,
 N-[6-хлор-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)сульфоніл]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-ціано-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-3-ацетидиніл]-3-аланін,
 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[3-(1H-тетразол-5-іл)-1-ацетидиніл]-5-хінолінкарбоксамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-(1H-тетразол-5-іл)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-(6-хлор-2-[(3R)-3-(1H-тетразол-5-іл)-1-піролідиніл]-5-хінолініл)-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[[2-(2H-тетразол-5-іл)етил]аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[4-(4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-[6-хлор-2-[4-(4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 трифлуорацетат N-[6-хлор-2-[3-(1H-тетразол-5-іл)пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду,
 N-[6-хлор-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)бутил]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)бутил]-5-хінолінкарбоксамід,
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[2-(1H-тетразол-5-іл)етокси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,
 N-(6-хлор-2-[(3S)-3-[2-(4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)етокси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,

N-[6-хлор-2-[4-(2H-тетразол-5-іл)-2-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексан-ацетамід,
 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксамід,
 6-хлор-N-(2-циклогексилетил)-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксамід,
 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-(1,1-діоксид-4-оксо-1,2,5-тіадіазолідин-2-іл)-1-піролідиніл]-5-хінолінкарбоксамід,
 N-[6-хлор-2-(4-ціано-1-піперидиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетамід, або
 N-[6-хлор-2-[4-[[[(трифлуорметуіл)сульфоніл]аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід, або фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват будь-якої з них.

Фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (IA), придатні для використання, включають основні солі, наприклад, солі лужних металів, зокрема, натрію, солі лужноземельних металів, зокрема, кальцію або магнію, органічні амінові солі, наприклад, триетиламін, морфолін, N-метилпіперидин, N-етилпіперидин, прокаїн, дибензиламін, N,N-дибензилетиламін або амінокислоти, наприклад, лізин. В іншому аспекті, де сполуки є достатньо основними, придатні солі включають солі приєднання кислот, наприклад, метансульфонат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, цитрат, малеат і солі фосфорної і сульфурової кислот. Можуть бути присутніми більше, ніж один катіон або аніон, залежно від кількості зарядних функцій і валентності катіонів або аніонів. Бажаними фармацевтично прийнятними солями є гідрохлориди або натрієва сіль.

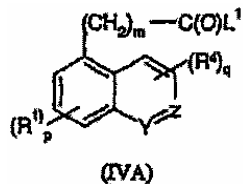
Проліками сполуки формули (IA), придатними для використання, є сполуки, що гідролізуються *in vivo*, утворюючи сполуки формули (IA). Наприклад, якщо сполуки формули (IA) включають карбоксигрупу, вони можуть бути у формі фармацевтично прийнятних естерів або амідів.

Фармацевтично прийнятні естери формули (IA) для карбоксильних груп включають C₁₋₆алкільні естери, наприклад, метиловий або етиловий; C₁₋₆алкоксиметилові естери, наприклад, метоксиметиловий; C₁₋₆алканойлоксиметилові естери, наприклад, півалоїлоксиметиловий; фталідильні естери; C₃₋₈циклоалкоксикарбонілоксиC₁₋₆алкільні естери, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксиетиловий; 1,3-діоксолан-2-ілметилові естери, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолан-2-ілметиловий; C₁₋₆алкоксикарбонілоксиетилові естери, наприклад, 1-метоксикарбонілоксиетил; амінокарбонілметилові естери і їх моно- або ди-N-(C₁₋₆алкіл) версії, наприклад, N,N-диметиламінокарбонілметилові естери і N-етиламінокарбонілметилові естери; і можуть бути утворені на будь-якій карбоксигрупі сполук винаходу. Здатний до розщеплення *in vivo* естер сполуки винаходу, який містить гідроксигрупу, є, наприклад, фармацевтично прийнятним естером, який розщеплюється у тілі людини або тварини, створюючи первісну гідроксигрупу. Фармацевтично прийняти естери гідроксигрупи включають C₁₋₆алканойльні естери, наприклад, ацетилові естери; і бензойльні естери, в яких фені-

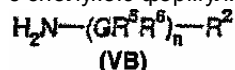
льна група може бути заміщена амінометиллом або N-заміщеним моно- або ди-С₁₋₆алкілом амінометиллом, наприклад, 4-амінометилбензоїльними естерами і 4-N,N-диметиламінометилбензоїльними естерами.

Фармацевтично прийняти аміді також можуть гідролізуватись *in vivo*, утворюючи первісну кислоту. Вони включають С₁₋₆алкіламіди, наприклад, ацетамід.

Винахід включає процес приготування сполуки формули (IA), визначеної вище, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольову, який включає або: (a) реакцію сполуки формули (IVA)

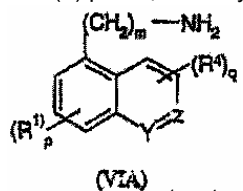


де L¹ репрезентує відщеплювальну групу (наприклад, гідроксил або галоген), а Y, Z, R¹, R⁴, m, p і q є такими, що були визначені для формули (IA), з сполукою формули (VA),

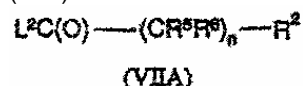


де R², R⁵, R⁶ і n є такими, що були визначені для формули (IA); або

(b) реакцію сполуки формули (VIA)

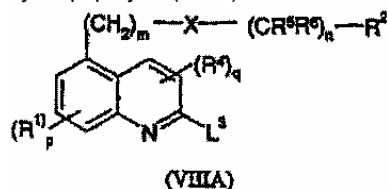


де Y, Z, R¹, R⁴, m, p і q є такими, що були визначені для формули (IA), з сполукою формули (VIA)



де L² репрезентує відщеплювальну групу (наприклад, гідроксил або галоген), а R², R⁵, R⁶ і n є такими, що були визначені для формули (IA); або

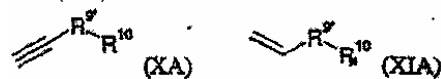
(c) якщо Y є N і Z є CR³, а R³ репрезентує групу формули (IIA), де s=1 і X є >NR¹¹, реакцію сполуки формули (VIIA)



де L³ є відщеплювальною групою (наприклад, галогеном, паратолуолсульфонатом або метансульфонатом, а всі інші компоненти є такими, що були визначені для формули (IA), з сполукою формули (IXA), H-N(R¹¹)-R⁹-R¹⁰, де R⁹, R¹⁰ і R¹¹ є такими, що були визначені для формули (IIA); або

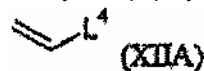
(d) якщо Y є N і Z є CR³, а R³ є групою формули (IIA), в якій s=0 і R⁹ є С₁₋₆алкіленовою групою, як варіант, заміщеною, як було визначено вище для формули (IA), реакцію сполуки формули

(VIIIA), визначеної у (c), з сполукою формули (XA) або (XIA)



де R⁹ є такою, що насичення алкену або алкіну і комбінування з групою R⁹ дає групу R⁹, визначену у формулі (IIA), як варіант, з подальшою реакцією гідрогенування; або

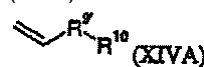
(e) якщо Y є N і Z є CR³, а R³ є групою формули (NA), в якій s=0, R⁹ є (CH₂)₂ і R¹⁰ є -NR²¹R²², реакцію сполуки формули (VIIA), визначеної у (c), з сполукою формули (XIIA)



де L⁴ є відщеплювальною групою (наприклад, триалкілоловом, діалкілбором або цинком), з подальшою реакцією з сполукою формули (XIIA), HNR²¹R²², де R²¹ і R²² є такими, що були визначені вище;

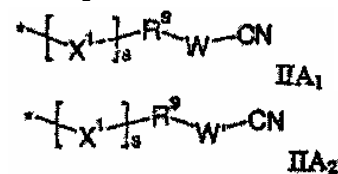
(f) якщо Y є N і Z є CR³, а R³ є групою формули (II), в якій s=0, R⁹ є (CH₂) і R¹⁰ є -NR¹⁹R²⁰, реакцію сполуки формули (VIIA), визначеної у (c), з сполукою формули (XII), визначеною у (e), з подальшою реакцією окислення і потім з реакцією з сполукою формули (XIIIA), визначеною у (e) в умовах відновлювального амінування; або

(g) якщо Y є N і Z є CR³, а R³ є групою формули (IIA), в якій s=0, реакцію сполуки формули (VIIA), визначеної у (c), з сполукою формули (XIVA)



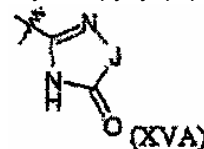
де R⁹ є такою, що насичення алкену і комбінування з групою R⁹ дає групи R⁹ і R¹⁰, визначені у формулі (IIA), з подальшим видаленням будь-яких захисних груп; або

(h) якщо Y є N і Z є CR³, а R²³ або R²⁴ репрезентують тетразоліл, реакцію сполуки формули IIA₁ або IIA₂



з сполукою формули PN₃, де P - натрій, триалкілсиліл, алкілолово або амоній, дає групу формули IIA₁ або IIA₂, де X¹, R⁹, W, W' визначені у (IIA); або

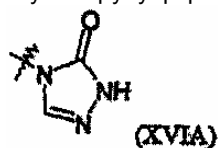
(i) якщо Y є N і Z є CR³, а R²³ або R²⁴ репрезентують групу формули (XVA)



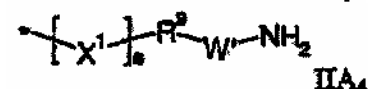
реакцію сполуки формули IIA₁ або IIA₂, визначеної у (h), з гідроксиламіном, з подальшою обробкою 1,1'-тіокарбонілдіімідазолом і потім обробкою кремнеземом дає групу формули (XVA), в якій J є S; в іншому варіанті реакція сполуки формули IIA₁ або IIA₂, визначеної у (h), з гідроксиіміном, з пода-

льшою обробкою хлорформатом дає групу формули (XVA), в якій J є O; або

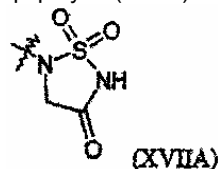
(j) якщо Y є N і Z є CR³, а R²³ або R²⁴ репрезентують групу формули (XVIA).



реакцію сполуки формули IIA₃ або IIA₄

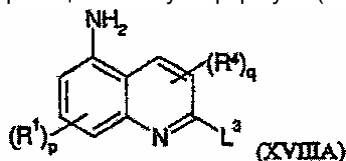


з джерелом фосгену і з подальшою обробкою формілгидразином і потім основою; або (к) якщо Y є N і Z є CR³, а R²³ або R²⁴ репрезентують групу формули (XVIIA)

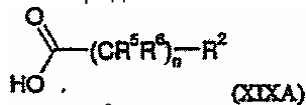


реакція сполуки формули IIA₃ або IIA₄, визначеної у (j), з етилхлорацетатом, з подальшою реакцією з (хлорсульфоніл)-карбамовою кислотою, 1,1-диметилетовим естером і з подальшою обробкою кислотою і основою дає сполуку формули (XVIA);

(l) якщо Y є N, X є NHC(O) і m=0, сполуки формули (VIII A), визначеної у (с), можна отримати реакцією сполуки формули (XVIA),

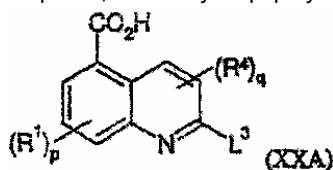


з придатною кислотою формули (XIXA)

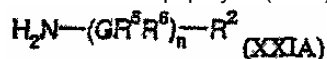


де L³ є відщеплювальною групою (наприклад, галогеном, паратолуолсульфонатом або метансульфонатом), а інші компоненти є такими, що були визначені для формули (IA); або

(m) якщо Y є N, X є C(O)NH і m=0, сполука формули (VIII A), визначеної у (с), може бути отримана реакцією сполуки формули (XXA)



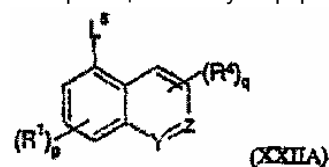
з аміном формули (XXIA)



де L³ є відщеплювальною групою (наприклад, галогеном, паратолуолсульфонатом або метансу-

льфонатом, а всі інші компоненти є такими, що були визначені для формули (IA); або

(n) якщо Y є N, X є C(O)NH і m=0, сполуки формули (VIII A), визначеної у (с), можуть бути отримані реакцією сполуки формули (XXIA)



з придатним аміном формули (XXIA), де L^s є галогеном (наприклад, бромом або йодом), а всі інші компоненти є такими, що були визначені для формули (IA), з придатним джерелом монооксиду карбону і з придатним катализатором; і, як варіант, після (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (J), (K), (l), (m) або (n) виконання однієї або більше операцій:

- перетворення отриманої сполуки у подальшу сполуку винаходу

- утворення фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату сполуки.

У процесах (a), (b), (l) і (m) реакцію сполучення зручно проводити в органічному розчиннику, наприклад, ДХМ, N,N-ДМФ або 1-метил-2-піролідиноні.

Якщо L¹ або L² є гідроксильною групою, може виявитись необхідним або бажаним використання сполучаючого агента, наприклад, гексафлуорфосфату бром-трис-піролідино-фосфонію (PyBrOP). Якщо L¹ або L² є хлоридом, такі сполуки можна приготувати обробкою відповідної похідної карбонкової кислоти в стандартних умовах (наприклад, тіонілхлорид у ДХМ з додаванням N,N-ДМФ) у розчиннику наприклад, ацетоні або ДХМ, з придатною основою, наприклад, карбонатом калію або триетиламіном.

У процесі (с) реакцію можна проводити в органічному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, N,N-ДМФ або 1-метил-2-піролідиноні, у присутності придатної основи, наприклад, гідриду натрію, триетиламіну або карбонату калію при температурі, наприклад, від 50°C до 150°C, бажано, від 80°C до 120°C, у мікрохвильовій печі або з звичайним підігріванням.

У процесі (d), якщо сполука формули (VIII A) реагує з сполукою формули (XA), реакцію зручно проводити в органічному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, наприклад, при зовнішній температурі (20°C), у присутності каталітичного біс(трифенілфосфін)дихлориду паладію(0), йодиду міді (1) і основи (наприклад, триетиламіну). Для подальшого гідрогенування можна застосувати водень (газ) з катализатором, наприклад, 5% родію на карбоні, у розчиннику, наприклад, етилацетаті або етанолі, під тиском 3 бар.

В іншому варіанті, якщо сполука формули (VIII A) реагує з сполукою формули (XIA), то бажано сполуку формули (XIA) попередньо розігріти реакцією з гідроборувальним реагентом (наприклад, 9-борбіцикло[3,3,1]нонаном або катехолбораном) в органічному розчиннику, наприклад, діетиловому етері або ТГФ при температурі, наприклад, від 0°C до 80°C, зокрема, від 60°C до 70°C, протягом приблизно 2 - 3 год. Попередньо

нагріту сполуку вводять у реакцію з сполукою формули (VIII A) у присутності придатної основи (наприклад, гідроксиду натрію або трикалійортофосфату) і паладієвого каталізатора (наприклад, дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]паладію(II) з продуктом додання ДХМ), звичайно при температурі від 25°C до 90°C, зокрема, від 60°C до 70°C, протягом приблизно 2 - 24 год.

У процесі (е) реакцію з вініловою сполукою формули (XII A) можна проводити у розчиннику наприклад, N,N-ДМФ і у присутності каталітичного дихлорбіс-(трифеніл-фосфін)паладію, при підвищеній температурі, наприклад, приблизно 70°C. Подальшу реакцію додання з сполукою формули (XIII A) можна проводити в кислотних або основних умовах, наприклад, в оцтовій кислоті, у розчиннику, наприклад, метанолі або ізопропанолі при підвищеній температурі, наприклад, приблизно 10°C.

У процесі (f), реакцію вінілової сполуки формули (XVIII A) можна проводити за процедурами, подібними описаним у процесі (е). Подальшу реакцію окислення можна проводити в стандартних умовах, наприклад, використовуючи озон з подальшою обробкою диметилсульфідом або трифенілфосфіном у придатному розчиннику, наприклад, ДХМ, або використовуючи тетроксид осмію і періодат натрію у придатному розчиннику, наприклад, 1,4-діоксані і воді. Відновлювальне амінування зручно проводити у присутності відновлювального агента, наприклад, ціаноборгідриду натрію, триацетоксидборгідриду або боргідриду натрію, у полярному розчиннику, наприклад, метанолі, етанолі або ДХМ, окремо або у комбінації з оцтовою кислотою.

У процесі (g) сполуку формули (XIV A) попередньо розігрівають реакцією з гідроборувальним реагентом (наприклад, 9-борбіцикло[3,3,1]нонаном або катехолбораном) у розчиннику (наприклад, діетиловому етері або ТГФ) при температурі від 0°C до 80°C (зокрема, від 60°C до 70°C) протягом приблизно 2 - 3 год., потім охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури і додають розчин основи (наприклад, гідроксиду натрію у воду або трикалійортофосфату у воді) з подальшим розчиненням сполуки формули (VIII A) у розчиннику (наприклад, N,N-ДМФ) і з пападієвим каталізатором (наприклад, тетракіс-(трифеніл-фосфін)паладієм (1I)). Стриману реакційну суміш перемішують при температурі від 25°C до 90°C (зокрема, від 60°C до 70°C) протягом приблизно 2 - 24 год. і отримують бажані сполуки формули (IA).

У процесі (h), сполуку формули (IIA₁) або (IIA₂) обробляють сполукою формули PN₃ у розчиннику (наприклад, толуолу, N,N-ДМФ або 1-метил-2-піролідиноні), як варіант, у присутності каталізатора (наприклад, оксиду дибутилолова) при температурі від 70°C до 120°C.

У процесі (1), сполуку формули (IIA₁) або (IIA₂), визначену у (h) і J=O, обробляють гідроксиламіном у придатному розчиннику (наприклад, метанолі або етанолі) при температурі від 70°C до 130°C. Стриманий інтермедіат обробляють придатним хлороформатом (наприклад, 2-етилгексилхлороформатом) у придатному розчин-

нику (наприклад, ДХМ) і нагрівають при температурі від 70°C до 150°C, отримуючи бажані сполуки формули (IA). В іншому варіанті, коли J=S, обробка продуктом з'єднання гідроксими́ну з 1,1'-тіокарбонілдіімідазолом у придатному розчиннику (наприклад, ТГФ) і додання діоксиду кремнію дає бажані сполуки формули (IA).

У процесі (j), сполуку формули (IIA₃) або (IIA₄) обробляють фосгеном або еквівалентом фосгену (наприклад, трифосгеном) у придатному розчиннику (наприклад, ДХМ) з придатною основою (наприклад, триетиламіном). Отриману сполуку обробляють формілгідазин і потім основою (наприклад, гідроксидом калію) у придатному розчиннику (наприклад, метанолі) при температурі від 50°C до 130°C, отримуючи бажані сполуки формули (IA).

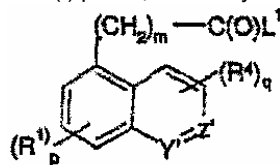
У процесі (k) сполуку формули (IIA₃) або (IIA₄), визначену у (j), обробляють етилхлорацетатом у придатному розчиннику (наприклад, ацетонітрилу) з придатною основою (наприклад, триетиламіном) при температурі від 50°C до 130°C. Обробка продукту з'єднання (хлорсульфоніл)-карбамової кислоти і 1,1-диметилетилового естеру у придатному розчиннику (наприклад, ДХМ) і подальша обробка придатною кислотою (наприклад, трифлуороцтовою) і придатною основою (наприклад, метоксидом натрію), дає бажані сполуки формули (IA).

У процесі (n) придатні паладієві каталізатори включають дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) і реакцію можна проводити в інертному розчиннику наприклад, N-метилпіролідиноні, при температурі між 25°C і 150°C, бажано 100°C, під тиском 1 - 15 бар у монооксиді карбону, бажано, при 6 бар, отримуючи бажані сполуки формули (VIII A).

Сполуки формул (IVA), (VA), (VIA), (VIIA), (IXA), (XA), (XIA), (XIIA), (XIII A), (XIV A), (XIX A), (XXIA) і (XXII A) є комерційно доступними і відомі з літератури або можуть бути приготовлені відомими методами.

Сполуки формули (VIII A) є новими сполуками і входять в об'єм винаходу. Приклади методів приготування деяких з цих сполук наведені у Прикладах. Інші приклади можуть бути приготовлені подібними методами. Зокрема, сполуки формули (VIII A) або їх аналоги, в яких Y є CL³ і Z є N, можуть бути приготовлені:

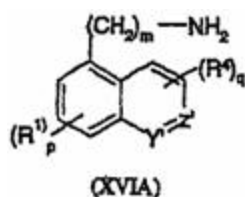
(i) реакцією сполуки формули (XVA)



(XVA)

де L¹ репрезентує відщеплювальну групу (наприклад, гідроксил або галоген), а R¹, R⁴, m, p і q є такими, що були визначені у формулі (VIII A), і одна з Y' або Z' є N, а інша є групою CL³, в якій L³ визначено у формулі (VIII A), з сполукою формули (VA), визначеною вище;

(ii) реакцією сполуки формули (XVIA)



де R^2 , R^4 , m , p і q є такими, що були визначені для формули (IA), Y' і Z' є такими, що були визначені для формули (XVA), з сполукою формули (VIA), визначеною вище. Реакційні умови є подібними описаним для операцій (a) і (b).

Сполуки формули (XVA) і (XVIA) є комерційно доступними і відомі з літератури або можуть бути приготовлені відомими методами.

Сполуки формули (XVIA) є або відомими з літератури, або можуть бути приготовлені нітруванням відповідного 2-хлорхіноліну в стандартних умовах (наприклад, нітрокислою і сульфурою кислотою при температурі від 0°C до 100°C) з подальшим відновленням до відповідної анілінової похідної в стандартних умовах (наприклад, порошком заліза, оцтовою кислотою, гідрохлорною кислотою, водою і етанолом при температурі від 20°C до 10°C). В іншому варіанті придатна нітропохідна без заміщень у 2-й позиції може бути функціоналізована до сполук формули (XVIA) N-оксидуванням нітрогену хіноліну в стандартних умовах (наприклад, пероцтовою кислотою в оцтовій кислоті при температурі від 0°C до 60°C) з подальшим перетворенням у її 2-хлорну похідну обробкою придатним хлоруючим агентом (наприклад, фосфорним оксихлоридом при температурі від 0°C до 100°C). 2-гідрокси сполуки можна подібним чином конвертувати у 2-хлорні похідні обробкою подібними хлоруючими агентами.

Сполуки формули (XXA) можуть бути приготовлені з відповідного заміщеного 5-бром-2-галогенхіноліну, наприклад, 5-бром-2,6-дихлорхіноліну, обробкою реагентом Грин'єра і потім діоксидом карбону. Придатні реагенти Грин'єра включають хлорид ізопропілмагнію, а реакцію можна проводити в інертному розчиннику, наприклад, ТГФ або діетиловому етері, при температурі від -30°C до 30°C , бажано, при 0°C . Реакційну суміш можна влити у твердий діоксид карбону або, бажано, провести бульбашками газ CO_2 через неї.

Відповідний заміщений 5-бромо-2-галогенхінолін можна приготувати бромінуванням відповідного заміщеного 2-галогенхіноліну наприклад, 2,6-дихлорхіноліну. Реакцію можна проводити обробкою бромом у присутності кислоти Льюїса, наприклад, трихлориду алюмінію при температурі між -10°C і 150°C , бажано при 120°C , без розчинника.

Сполуки формули (VIA), в яких $Y \in N$ і $Z \in C-L_3$, де L_3 є відщеплювальною групою, наприклад, галогеном, R^1 , R^4 , p і q є такими, що були визначені для формули (IA) і $m=0$, можна приготувати з відповідного заміщеного 5-бромхіноліну обробкою аміном формули (XXIA), де R^5 , R^6 , n і R^2 є такими, що були визначені для формули (IA), у присутності монооксиду карбону і паладієвого каталізатора, з подальшим введенням 2-хлору обробкою окислю-

вачем і потім хлоруючим агентом. Придатні паладієві каталізатори включають дихлорбіс-(трифенілфосфін)паладій (II) і реакцію можна проводити в інертному розчиннику, наприклад, N-метилпіролідиноні, при температурі між 25°C і 150°C , бажано, при 10°C і під тиском 1 - 15, бажано, ббар у монооксиді карбону. 2-хлор можна ввести обробкою окислювачем, наприклад, пероксидом гідрогену у розчиннику, наприклад, оцтової кислоти при 65°C з подальшою обробкою хлоруючим агентом наприклад, тіонілхлоридом або, бажано, фосфорним оксихлоридом при температурі 120°C .

Відповідні заміщені 5-бромхіноліни можуть бути приготовлені методами, відомими з літератури [J Heterocyclic Chem., 1967, 4, 410, Khimiya Geterotsikicheskikh Soedinenii, 1988, 8, 1084].

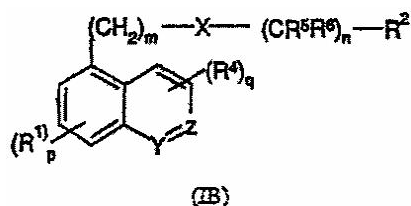
Сполуки формули (IA) можуть бути перетворені в інші сполуки формули (IA) за стандартними процедурами. Наприклад, сполуки формули (IA), в яких R^2 репрезентує атом галогену, можуть бути перетворені у відповідну сполуку формули (IA), в якій R^2 репрезентує C_1 - C_6 алкільну групу, реакцією з алкільним реагентом Грин'єра (наприклад, бромідом метил-магнію) у присутності каталізатора, наприклад, [1,3-біс(сіфенілфосфін)пропан]-дихлорнікелю(II) у розчиннику, наприклад, ТГФ.

В іншому прикладі конверсії сполуки формули (IA) в іншу сполуку формули (IA) сполука формули (IA), де група $NR^{13}R^{14}$ репрезентує NH_2 , може бути перетворена в іншу сполуку формули (IA), в якій R^{13} репрезентує H, а R^{14} є такою, що визначена у формулі (IIIA), обробкою відповідним альдегідом (наприклад, відповідно захищеним гідроксилацетальдегідом) у відновлювальній реакції амінування. Придатні відновлювальні агенти включають ціаноборгідрид натрію, триацетоксиборгідрид або боргідрид натрію, а реакцію можна проводити у полярному розчиннику, наприклад, метанолі, етанолі або ДХМ, окремо або у комбінації з оцтовою кислотою.

У процесах винаходу певні функціональні групи, наприклад, гідроксил або аміногрупи у вихідних реагентах або інтермедіатах можуть потребувати захисту захисними групами. Приготування сполуки формули (IA) на різних стадіях може бути пов'язане з доданням і видаленням однієї або більше захисних груп. Ці операції описані у ["Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) і "Protective Groups in Organic Synthesis; 2nd ed., T.W. Greene і P. G.M. Wills, Wiley-Interscience (1991).]

Сполуки формули (IA) можуть бути перетворені у фармацевтично прийнятну сіль або сольват, бажано, у кислотоадитивну сіль, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, оксалат, метансульфонат або p-толуолсульфонат, або сіль лужного металу, наприклад, натрію або калію. Інші фармацевтично прийнятні солі і проліки, наприклад, фармацевтично прийнятні естери і фармацевтично прийнятні аміді можуть бути приготовлені звичайними методами.

Винахід також включає сполуку формули (IB)



або її фармацевтично прийнятну сіль, проліки або сольват,

де p дорівнює 0, 1 або 2;

кожна R^1 незалежно вибрана з галогену або, як варіант, заміщена C_{1-6} алкілом,

m дорівнює 0, 1, 2 або 3;

$X \in C(O)NH$ або $NHC(O)$;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

кожна R^5 і кожна R^6 незалежно вибрані з гідрогену або C_{1-3} алкілу або R^5 і R^6 разом з атомом карбону, до якого вони обидві приєднані, утворюють C_{3-6} циклоалкільне кільце R^2 , як варіант, заміщене циклоалкільною групою;

одна з Y або Z є нітрогеном, а інша є групою CR^3 , де R^3 є гідрогеном або групою R^7 , OR^7 , SR^7 , NR^7R^8 , де R^7 і R^8 незалежно вибрані з гідрогену, як варіант, заміщеного C_{3-6} алкілом, як варіант, заміщеного циклоалкілом або, як варіант, заміщеного гетероциклічною групою, або R^7 і R^8 разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють, як варіант, заміщене гетероциклічне кільце, яке може містити додаткові гетероатоми і може включати місткові групи;

q дорівнює 0, 1 або 2,

і кожна R^4 незалежно вибрана з галогену або, як варіант, заміщена C_{1-6} алкілом, за умови, що, коли $p=0$, $q=0$, $m=0$, $n=0$, $X \in NHC(O)$, Y є нітрогеном, $Z \in CR^3$ і R^3 є метилом, R^2 не є циклопропільною групою.

Деякі сполуки формули (IB) можуть існувати у стереоізомерних формах. Винахід включає всі геометричні і оптичні ізомери сполуки формули (IB) і їх суміші, включаючи рацемати. Таутомери і їх суміші також входять в об'єм винаходу.

Слід відзначити, що нумерація і визначення груп і замісників у формулі (IB) відрізняються від тих, що були використані для формули (IA).

У втіленні винаходу у формулі (IB) Y є нітрогеном і Z є групою CR^3 .

У втіленні винаходу у формулі (IB) p дорівнює 0 або 1. Коли $p=1$, R^1 бажано, знаходиться в орто-позиції групи $-(CH_2)_mX(CH_2)_nR^2$ на кільці.

Бажані групи R^1 у формулі (IB) включають галоген, наприклад, хлор, флуор, або C_{1-6} алкіл, наприклад, метил, як варіант, заміщений замісником, вибраним з гідроксилу, галогену і C_{1-6} алкокси. У бажаному варіанті R^1 є хлором або метилом.

У втіленні винаходу, у формула (IB) m дорівнює 0 або 1, бажано, $m=0$, і n дорівнює 0, 1 або 2, бажано, $n=1$.

У формулі (IB), де R^5 і R^6 разом з атомом карбону, до якого вони обидві приєднані, утворюють циклоалкільне кільце, бажаним кільцем є циклопропільне.

У втіленні винаходу у формулі (IB) кожна R^5 і R^6 є гідрогеном.

У втіленні винаходу у формулі (IB) R^2 репрезентує C_{3-8} циклоалкільну групу, бажано, C_5 -циклоалкільне кільце, наприклад, C_5 - або C_6 -циклоалкільне кільце. Найкраще, коли R^2 є, як варіант, заміщеним циклогексильним кільцем.

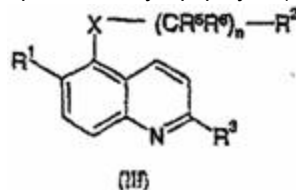
Як варіант, замісники для кільця R^2 у формулі (IB) включають одну або більше груп, вибраних з галогену, галоген C_{1-6} алкту, C_{1-6} алкілу або $S(O)_fR^{50}$, де f дорівнює 0, 1 або 2, а R^{50} є C_{1-6} алкілом. Зокрема, R^2 може нести один або два замісники, зокрема, флуор, метил або трифлуорметил.

У формулі (IB), де R^2 є циклогексилом, замісники, якщо вони є, знаходяться у 1 і/або 4 позиціях кільця.

Бажано, як варіант, щоб замісники для C_{1-6} алкільної групи R^4 у формулі (IB) включали галоген, гідрокси і C_{1-6} алкокси, наприклад, метокси.

У втіленні винаходу у формулі (IB) $q=0$.

У втіленні винаходу сполуки формули (IB) вибрані з сполук формули (IIIB)



де R^1 , X , R^5 , R^6 , n , R^2 і R^3 є такими, що були визначені для формули (IB).

У втіленні винаходу у формулі (IB) R^3 є групою R^7 , OR^7 , SR^7 , NR^7R^8 , де R^7 і R^8 є такими, що були визначені для формули (IB).

У втіленні винаходу у формулі (IB), де R^7 і R^8 включають місткові групи, їх бажано мати як злиті 5/6-членні кільцеві системи, наприклад діазабіцикло[2,2,1]гепт-2-ільну групу.

У формулі (IB), як варіант, замісники для C_{1-10} алкільних груп R^7 і R^8 включають галоген, нітро, ціано, OR^{13} , $OC(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{13}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O_2)R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)-$, $-NS^{13}S(O)R^{14}$, $-S(O)_fNR^{13}R^{14}$, $NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$ або $NR^{13}C(O)NR^{14}S(O)_fR^{15}$, як варіант, заміщені циклоалкілом, як варіант, арилом, як варіант, арилокси або, як варіант, гетероциклічними групами, де g дорівнює 0, 1 або 2, бажано, 2, R^{13} , R^{14} і R^{15} незалежно вибрані з гідрогену або C_{1-6} алкілу, арилу, циклоалкілу або гетероциклічної групи, будь-які з яких можуть бути, як варіант, заміщені, і, де це можливо, R^{13} і R^{14} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати, як варіант, заміщене гетероциклічне кільце, яке може мати додаткові гетероатоми.

У формулі (IB), як варіант, замісники для циклоалкілу або гетероциклічних груп R^7 і R^8 , а також для кілець, утворених R^7 і R^8 , включають групи, перелічені вище для C_{1-10} алкільних груп, а також алкіл, заміщений будь-якою з зазначених груп, зокрема, групами формули $-(CH_2)_dR^{30}$, де d дорівнює від 1 до 10, бажано, 1 - 6, а R^{30} є галогеном, нітро, ціано, OR^{13} , $OC(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{13}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O_2)R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)-$, $-NS^{13}S(O)_fR^{14}$, $-S(O)_fNR^{13}R^{14}$, $NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$ або $NR^{13}C(O)NR^{14}S(O)_fR^{15}$ де g дорівнює 0, 1 або 2, а R^{13} , R^{14} і R^{15} є такими, що були визначені вище. Зокрема, група R^{30} є $NR^{13}R^{14}$.

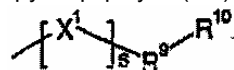
У формулі (IB), як варіант, замісники для алкільних груп R^{13} , R^{14} і R^{15} включають галоген, нітро, ціано, OR^{16} , $OC(O)R^{16}$, $C(O)OR^{16}$, SR^{16} , $S(O)R^{16}$, $S(O_2)R^{16}$, $NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}C(O)-$, $-NR^{16}S(O)R^{17}$, $-S(O)NR^{16}R^{17}$, $NR^{16}C(O)NR^{16}R^{17}$ або $NR^{16}C(O)NR^{17}S(O)R^{18}$, де R^{16} , R^{17} і R^{18} незалежно вибрані з гідрогену або C_{1-7} алкілу, арилу, циклоалкілу або гетероциклічних груп або де відповідні R^{16} і R^{17} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну групу, яка, як варіант, має додаткові гетероатоми.

У формулі (IB), де R^{13} , R^{14} і R^{15} є арилом, циклоалкілом або гетероциклічними групами, або де R^{13} і R^{14} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну групу, вони можуть бути, як варіант, заміщені групами $-(CH_2)_eR^{31}$ де e дорівнює 0 - 10, бажано, 1 - 6, а R^{31} є галогеном, нітро, ціано, OR^{16} , $OC(O)R^{16}$, $C(O)OR^{16}$, $C(O)NR^{16}$, SR^{16} , $S(O)R^{16}$, $S(O_2)R^{16}$, $NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}C(O)-$, $-NR^{16}S(O)R^{17}$, $-S(O)NR^{16}R^{17}$, $NR^{16}C(O)NR^{16}R^{17}$ або $NR^{16}C(O)NR^{17}S(O)R^{18}$, циклоалкіл, арил, арилокси або гетероциклічні групи, де R^{15} , R^{17} і R^{18} є такими, що були визначені вище. Зокрема, групою для R^{31} є $NR^{16}R^{17}$.

У втіленні винаходу у формулі (IB) бажані замісники для R^7 або R^8 включають галоген, гідрокси і C_{1-6} алкокси.

У формулі (IB), придатні замісники для арильних груп R^{13} , R^{14} або R^{15} включають галоген, гідрокси або C_{1-6} алкілсульфоніламіно.

У формулі (IB) бажані приклади R^3 включають групи формули (IIB)



(IIB);

де X^1 репрезентує оксиген або атом сульфуру або групу $>N-R^{11}$ і R^{11} є гідрогеном або C_{1-5} алкільною групою, яка може бути, як варіант, заміщена одним або більше замісниками, вибраними з гідрокси, галогену або C_{1-6} алкокси;

s дорівнює 0 або 1;

R^9 репрезентує зв'язок або C_{1-5} алкіленову групу, яка може бути, як варіант, заміщена.

R^{10} репрезентує гідроген, гідроксил, карбокси, групу $-NR^{19}R^{20}$, як варіант, заміщену карбоциклічним або, як варіант, гетероциклічним кільцем, або може включати місткові групи,

де R^{19} і R^{20} незалежно вибрані з гідрогену, піролідину, піперазину, піперидину, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{2-7} алкенілу, як варіант, заміщеного C_{1-7} алкілом або $C(O)NHS(O_2)R^{21}$, де R^{21} є C_{1-5} алкілом, за умови, що, коли $s=1$ і X^9 є зв'язком, R^{10} не є гідрокси, карбокси або групою $-NR^{19}R^{20}$.

У формулі (IIB), як варіант, замісники для C_{1-7} алкільних груп R^{19} і R^{20} включають щонайменше один замісник, вибраний з галогену, карбоксилу, гідроксилу, C_{1-6} алкіламіно, ди- C_{1-6} алкіламіно, $-NH(CH_2)_{2-4}OH$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкоксикарбонілу, $-NR^{37}R^{38}$, $-CONR^{38}R^{37}$, $-NR^{37}COR^{38}$ і, як варіант, заміщеної насиченої або ненасиченої 3-10-членної кільцевої системи, яка може включати щонайменше один кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену і сульфуру, де R^{37} і R^{38} незалежно вибрані з атому гідрогену або C_{1-6} алкілу, C_{2-6} гідроксиалкілу або C_{3-}

C_{18} циклоалкільної групи, або R^{37} і R^{38} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 3 - 8-членне насичене гетероциклічне кільце;

У формулі (IIB), де R^{19} і R^{20} мають як замісники кільцеву систему, описану вище, вона, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником, вибраним з галогену, гідроксилу, оксо, карбоксилу, ціано, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, $-(CH_2)(NR^{22}R^{23})$, $-(CH_2)CONR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)NR^{26}COR^{27}$ або $-(CH_2)_nR^{29}$, де R^{22} і R^{23} кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C_{1-6} алкіл, C_{2-6} гідроксиалкіл або C_{3-6} циклоалкільну групу, або R^{22} і R^{23} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 3 - 8-членне насичене гетероциклічне кільце;

R^{24} і R^{25} кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C_{1-6} алкіл, C_{2-6} гідроксиалкіл або C_{3-6} циклоалкільну групу, або R^{24} і R^{25} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце;

R^{25} і R^{27} кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C_{1-6} алкіл, C_{2-6} гідроксиалкіл або C_{3-6} циклоалкільну групу;

R^{29} є арилом, наприклад, феніл, і t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

У формулі (IIB), де R^{10} , як варіант, заміщена карбоциклічним або, як варіант, гетероциклічним кільцем, придатні замісники включають зазначені вище для кільцевих замісників на R^{19} і R^{20} , як це описано вище.

У формулі (IIB), як варіант, замісники для C_{1-5} алкіленових груп R^9 включають один або більше замісників, вибраних з гідроксилу, галогену, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{1-6} гідроксиалкілокси, C_{1-6} алкоксикарбонілу, C_{3-6} циклоалкілу, фенілу (як варіант, заміщеного щонайменше одним замісником, вибраним з галогену, гідроксилу і C_{1-6} алкілсульфоніламіно), бензилу, індолілу (як варіант, заміщеного щонайменше одним замісником, вибраним з C_{1-6} алкокси), оксопіролідинілу, фенокси, бензодіоксолілу, феноксофенілу, піперидинілу і бензилокси.

У формулі (IIB) будь-яка з гідроксильних груп звичайно не приєднана до атому карбону, суміжного до атому нітрогену. Крім того, коли R^9 не є зв'язком, група R^{10} може бути приєднана до C_{1-5} алкільного компонента R^9 у будь-якому придатному місці; отже, R^{10} може бути приєднана до внутрішнього або термінального атому карбону C_{1-4} алкільного компонента R^9 .

У формулі (IIB), R^{11} репрезентує атом гідрогену або C_{1-5} алкільну групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно), вибраним з гідроксилу, галогену (наприклад, флуору, хлору, броду або йоду) і C_{1-6} або C_{1-4} алкокси.

У втіленні винаходу у формулі (IIB) R^{11} репрезентує атом гідрогену або C_{1-5} алкільну групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше однією гідроксильною групою.

У формулі (IIB), бажано, $s=0$.

У втіленні винаходу у формулі (IIB), де $s=0$, R^9 є C_{1-6} алкіленовою групою, наприклад, метиленом, а R^{10} є гетероциклічною групою, наприклад,

насиченим нітрогеновмісним кільцем, наприклад, піперидином. В іншому втіленні у формулі (IIB) $s=1$, а X^1 є групою $>NR^{11}$, де R^{11} є гідроеном або C_1 - C_5 алкільною групою, наприклад, метилом.

У формулі (IIB), бажані групи R^9 включають зв'язок або C_1 - C_5 алкілну групу, яка може бути, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно), вибраним з гідроксилу, галогену (наприклад, фтору, хлору, бромово або йоду), C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкілтіо, C_1 - C_6 або C_1 - C_4 гідроксиполімеру, C_1 - C_6 або C_1 - C_4 гідроксиполімери, C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкоксикарбонілу, C_3 - C_8 циклоалкілу, фенілу (як варіант, заміщеного щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно, вибраними з галогену, гідроксилу і C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкілсульфоніламіно), бензилу, індолілу (як варіант, заміщеного щонайменше одним замісником, тобто одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкокси), оксопіролідинілу, фенокси, 1,3-бензодіоксолілу, феноксифенілу, піперидинілу і бензілокси.

У втіленні винаходу у формулі (IIB) R^9 репрезентує зв'язок або C_1 - C_4 алкілну групу, яка може бути, як варіант, заміщена одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, C_1 - C_2 алкокси, метилтіо, C_1 - C_2 гідроксиполімеру, C_1 - C_2 гідроксиполімери, метоксикарбонілу, C_3 - C_8 циклоалкілу, фенілу (як варіант, заміщеного щонайменше одним замісником, вибраним з галогену, гідроксилу і метилсульфоніламіну), бензилу, індолілу (як варіант, заміщеного щонайменше одним метокси), оксопіролідинілу, фенокси, бензодіоксолілу, феноксифенілу, піперидинілу і бензілокси.

В іншому втіленні винаходу у формулі (IIB) R^9 репрезентує зв'язок або C_1 - C_4 алкілну групу, яка може бути, як варіант, заміщена одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, C_1 - C_2 алкокси, метилтіо, C_1 - C_2 гідроксиполімеру, C_1 - C_2 гідроксиполімери, метоксикарбонілу, циклопропілу, фенілу (як варіант, заміщеного щонайменше одним замісником, вибраним з хлору, гідроксилу і метилсульфоніламіно), бензилу, індолілу (як варіант, заміщеного щонайменше одним метокси), оксопіролідинілу, фенокси, бензодіоксолілу, феноксифенілу, піперидинілу і бензілокси.

У бажаному втіленні винаходу у формулі (IIB) R^9 репрезентує зв'язок або незаміщену C_1 - C_4 алкілну групу.

У втіленні винаходу у формулі (IIB) R^{10} репрезентує гідроген, гідроксил, карбокси або групу $-NR^{19}R^{20}$.

У формулі (IIB), бажано, R^{19} і R^{20} кожна незалежно репрезентує гідроген, піролідиніл, C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкілкарбоніл, C_2 - C_7 алкеніл або C_1 - C_7 алкіл, як варіант, заміщений щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), вибраним з карбоксилу, гідроксилу, $NR^{45}R^{46}$, OR^{45} , SR^{45} , $OC(O)R^{45}$ і $C(O)OR^{45}$ (де R^{45} і R^{46} незалежно вибрані з гідрогену або C_1 - C_6 , бажано, C_1 - C_4 алкілу) і насиченої

або ненасиченої 3 - 10-членної кільцевої системи, яка може містити щонайменше один гетероатом кільця (наприклад, один, два, три або чотири гетероатоми незалежно), вибраний з нітрогену, кисню і сульфору, причому кільцева система, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), вибраним з галогену (наприклад, фтору, хлору, бромово або йоду), гідроксилу, оксо, карбоксилу, ціано, C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_6 або C_1 - C_4 гідроксиполімеру, $-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_iNR^{24}R^{25}$ і $-CONR^{26}R^{27}$, де R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} і i є такими, що були визначені вище.

Наприклад, у формулі (IIB) R^{19} і R^{20} кожна незалежно репрезентує гідроген, піролідиніл, C_1 - C_2 алкілкарбоніл, $-C_5$ - C_7 алкеніл або C_1 - C_7 алкіл, як варіант, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з карбоксилу, гідроксилу, аміно, C_1 - C_2 алкіламіно, ди- C_1 - C_2 алкіламіно, $-NH(CH_2)_2OH$, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 алкілтіо, C_1 - C_2 алкоксикарбонілу і насиченої або ненасиченої 3 - 10-членної кільцевої системи, яка може включати щонайменше один кільцевий гетероатом (наприклад, один, два, три або чотири гетероатоми незалежно), вибраний з нітрогену, кисню і сульфору, причому ця кільцева система, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), вибраним з фтору, гідроксилу, оксо, карбоксилу, ціано, C_1 - C_2 алкілу, C_1 - C_2 гідроксиполімеру, $-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_iNR^{24}R^{25}$ і $-CONR^{26}R^{27}$, де R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} і i є такими, що були визначені вище.

Приклади R^{19} і R^{20} у формулі (IIB) включають гідроген, піролідиніл, метилкарбоніл, C_7 алкеніл або C_1 - C_7 алкіл, як варіант, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з карбоксилу, гідроксилу, метиламіно, ди-метиламіно, $-NH(CH_2)_2OH$, метилтіо, C_1 - C_2 алкоксикарбонілу і насиченої або

ненасиченої 3 - 10-членної кільцевої системи, яка може мати один, два або три кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, кисню і сульфору, причому ця кільцева система, як варіант, заміщена одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, гідроксилу, оксо, C_1 - C_2 алкілу і гідроксиметилу.

Насичена або ненасичена 3 - 10-членна кільцева система, визначена вище для R^{19} і R^{20} у формулі (IIB), може бути моноциклічною або поліциклічною (наприклад, біциклічною) і може мати аlicyclic або ароматичні властивості. Ненасичена кільцева система може бути частково або повністю ненасиченою. Приклади придатних кільцевих систем включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, біцикло[2,2,1]гепт-2-іл, біцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-іл, гомопіперазиніл, феніл, 3,4-дигідро-2H-піраніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, феніл, піразоліл, тiazolidinil, інданіл, тієніл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, піроліл, фурил, тіазоліл, індоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, тριαзоліл, тетразоліл і піридиніл.

В одному з аспектів винаходу насичена або ненасичена 3 - 10-членна кільцева система R^{19} і

R^{20} у формулі (IIB) вибрана з циклопропілу, циклогексенілу, фенілу, тієнілу, піридинілу, фурилу, біцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-ілу, 3,4-дигідро-2H-піранілу, тiazолілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу і тiадіазолілу.

У формулі (IIB), де R^{10} , як варіант, заміщена карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, вона, бажано, є насиченою або ненасиченою 4 - 9-членною кільцевою системою, як варіант, заміщеною.

Можливими замісниками для R^{10} у формулі (IIB) є, як варіант, заміщені карбоциклічні або гетероциклічні кільця, включаючи зазначені вище замісники для кілець на R^{19} і R^{20} , тобто щонайменше один замісник, вибраний з галогену, гідроксилу, оксо, карбоксилу, ціано, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 гідроксиалкілу, $-(CH_2)_tNR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_tCONR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_tHR^{26}COR^{27}$ або $-(CH_2)_tR^{29}$, де R^{22} і R^{23} кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 гідроксиалкіл або C_3 - C_8 циклоалкілну груп, або R^{22} і R^{23} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 3 - 8-членне насичене гетероциклічне кільце;

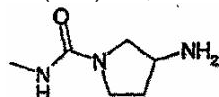
R^{24} і R^{25} кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 гідроксиалкіл або C_3 - C_8 циклоалкілну груп, або R^{24} і R^{25} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце;

R^{26} і R^{27} кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 гідроксиалкіл або C_3 - C_8 циклоалкілну груп;

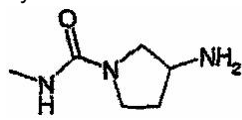
R^{29} є арилом, наприклад, фенілом; і

t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

Бажані замісники для R^{10} у формулі (IIB) включають одну або більше груп, вибраних з аміно, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкіламіно, $-NH(CH_2)_2OH$, $-NH(CH_2)_3OH$, C_1 - C_6 гідроксиалкілу, бензилу і



У формулі (IIB) бажані кільця R^{10} є насиченими або ненасиченими 4 - 9-членними кільцевими системами, які можуть включати одне або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, оксигену і сульфору, причому ця кільцева система, як варіант, заміщена щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), вибраним з гідроксилу, аміно, $-(NH_2)$, C_1 - C_2 алкілу, C_1 - C_2 алкіламіно, $-NH(CH_2)_2OH$, $-NH(CH_2)_3OH$, гідроксиалкілу, бензилу і

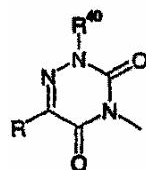
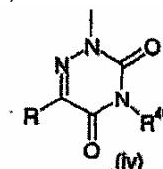
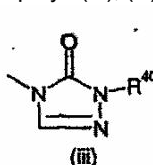


У формулі (IIB), коли R^{10} репрезентує насичену або ненасичену 4 - 9-членну кільцеву систему, ця кільцева система може бути моноциклічною або поліциклічною (наприклад, біциклічною) і може мати аліциклічні або ароматичні властивості. Ненасичена кільцева система може бути частково або повністю ненасиченою. Приклади придатних кільцевих систем включають циклобутил, цикло-

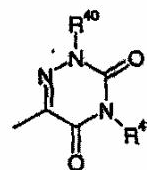
пентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, біцикло[2,2,1]гепт-2-іл, біцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-іл, 2,3-дигідро-1H-інденіл, гомопіперазиніл, феніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, піразоліл, тiazолідиніл, інданіл, тієніл, ізоксазоліл, тiадіазоліл, піроліл, фурил, тiazоліл, індоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, триазоліл, тетразоліл і піридиніл.

В одному з втілень винаходу у формулі (IIB) насичена або ненасичена 4-9-членна кільцева система R^{10} вибрана з циклобутилу, циклогексилу, біцикло[2,2,1]гепт-2-ілу, 2,3-дигідро-1H-інденілу, піролідинілу, піперидинілу і піперазинілу.

Прикладами гетероциклічних кілець R^{10} у формулі (IIB) є групи формули $NR^{33}R^{34}$, де R^{33} і R^{34} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють C_4 -гетероциклічне кільце, яке може мати додаткові гетероатоми і може бути, як варіант, заміщене і може, як варіант, містити місткові групи. Прикладами груп R^{10} у формулі (IIB) є групи формул (iii), (iv), (v) і (vi):



(v)



(vi)

де R^{40} і R^{41} є гідрогеном або замісниками груп, визначених вище, і, зокрема, незалежно вибрані з гідрогену і C_1 - C_6 алкілу.

У формулі (IIB), коли R^{10} є групою $NR^{33}R^{34}$, вона, бажано, є насиченим 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем, яке може містити другий кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену і оксигену. Це кільце, як варіант, заміщене, наприклад, щонайменше одним замісником, вибраним з наведених вище замісників кільця на R^{19} і R^{20} .

Замісниками можуть бути гідроксил, галоген, C_1 - C_6 алкіл, аміно, моно- або ди- C_1 - C_4 алкіламіно і гідрокси- C_1 - C_6 алкіл.

В іншому втіленні винаходу, коли R^{10} у формулі (IIB) є $NR^{33}R^{34}$, R^{33} і R^{34} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати насичене 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, яке може включати другий гетероатом кільця, вибраний з нітрогену і оксигену, і може також мати місткові групи; причому це кільце, як варіант, заміщене щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), вибраним з гідроксилу, аміно, моно- або ди- C_1 - C_4 алкіламіно, гідрокси- C_1 - C_4 алкіламіно, галогену (наприклад, флуору, хлору, бромов або йоду), C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкілу і C_1 - C_6 або C_1 - C_4 гідроксиалкілу. Приклади утворених гетероциклічних кілець, включають піперидиніл, піперазиніл і морфолініл.

Коли у формулі (IIB) R^{10} є групою $NR^{33}R^{34}$, де R^{33} і R^{34} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати насичене 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що включає місткові групи, бажано, щоб вони утворювали злиті 5/6-членні кільцеві системи, наприклад, діазабіцикло[2,2,1]гепт-2-ільну групу.

Наприклад, коли у формулі (IIB) R^{10} є групою $NR^{33}R^{34}$, R^{33} і R^{34} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати насичене 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, яке може мати другий кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену і кисню, причому це кільце, як варіант, заміщене одним або двома замісниками, незалежно вибраними з аміно, гідрокси, гідроксис-1-алкіламіно, C_1 - C_2 алкілу і C_1 - C_2 гідроксисалкілу.

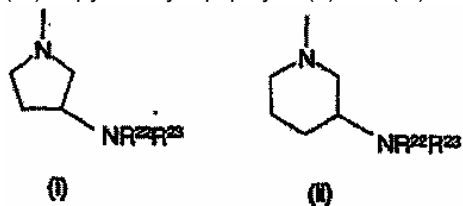
У бажаному втіленні винаходу у формулі (IIB), де $s=0$, R^9 є зв'язком, а R^{10} є групою $NR^{33}R^{34}$, де R^{33} і R^{34} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють насичене 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, як варіант, заміщене, як описано вище.

У формулі (IIB), бажані групи R^{22} і R^{23} є незалежно атомом гідрогену або C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкілом, C_2 - C_6 або C_2 - C_4 гідроксисалкілом або C_3 - C_8 або C_5 - C_6 циклоалкільною групою, або R^{22} і R^{23} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце (наприклад, піролідиніл або піперидиніл).

У формулі (IIB), бажано, R^{24} і R^{25} кожна незалежно репрезентує атом гідрогену або C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкіл, C_2 - C_6 або C_2 - C_4 гідроксисалкт, або C_3 - C_8 або C_5 - C_6 циклоалкільну групу, або R^{24} і R^{25} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 3 - 8-членне насичене гетероциклічне кільце (наприклад, піролідиніл або піперидиніл).

У формулі (IIB), R^{26} і R^{27} кожна незалежно репрезентує атом гідрогену, або C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкіл, C_2 - C_6 або C_2 - C_4 гідроксисалкіл або C_3 - C_8 або C_5 - C_6 циклоалкільну групу, або R^{26} і R^{27} разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 3 - 8-членне насичене гетероциклічне кільце (наприклад, піролідиніл або піперидиніл).

У бажаному втіленні винаходу R^3 у формулі (IB) є групою суб-формули (1) або (1i)



Конкретними сполуками формули (IB) згідно з винаходом є такі:

дигідрохлорид N-[6-хлор-2-(4-піперидинілметил)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

дигідрохлорид N-[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

гідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-метил-5-хінолінкарбоксаміду;

гідрохлорид N-[6-хлор-2-[(3-гідроксипропіл)аміно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

N-[6-хлор-2-[(2R)-2,3-дигідроксипропіламіно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

4-[[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]аміно]-бутанова кислота;

дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-4-(трифлуорметил)-циклогексанацетаміду;

N-[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-4-(трифлуорметил)-циклогексанацетаміду;

N-[6-хлор-2-(гексагідро-1H-1,4-діазепін-1-іл)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

N-[6-хлор-2-[(цис-3,5-диметил-1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

дигідрохлорид N-[6-хлор-2-(4-метил-1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

ацетат N-[6-хлор-2-[(18,48)-2,5-діазабіцикло[2,2,1]гепт-2-іл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[(3R)-3-піролідиніламіно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

дигідрохлорид N-[2-[3-(етиламіно)пропіл]-6-метил-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[3-(етиламіно)пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[[2-[(2-гідроксиетил)аміно]етил]аміно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

N-5-хінолініл-циклогексанацетаміду;

1-метил-N-5-хінолінілциклогексанацетаміду;

4-метил-N-5-хінолінілциклогексанацетаміду;

N-5-хінолінілциклогексанацетаміду;

N-[6-хлор-2-[3-[(3-гідроксипропіл)аміно]пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

N-[2-(3-амінопропіл)-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

N-[6-хлор-2-[3-

[[[(метилсульфоніл)аміно]карбоніл]аміно]пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

дигідрохлорид N-[2-[3-(бутиламіно)пропіл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

гідрохлорид N-[6-хлор-2-[метил[3-

(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-1-циклогексил-циклопропанкарбоксаміду;

N-[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-1-циклогексил-циклопропанкарбоксаміду;

N-(6-хлор-2-[(3R)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду;

N-[6-хлор-2-[(3S)-гідрокси-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

N-[2-[(3R)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

N-[2-(4-аміно-1-піперидиніл)-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

N-[6-хлор-2-[(3R)-3-(метиламіно)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

N-[6-хлор-2-[(3R)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду;

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-(метиламіно)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід;
 N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід;
 N-[6-хлор-2-[(3R)-3-гідрокси-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід;
 N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-метил-5-хінолініл]-циклогексанацетамід;
 N-[6-метил-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетамід;
 N-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-гліцин;
 N-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-β-аланін; і
 дигідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-(1-піперазиніл)-5-хінолін-карбоксаміду

Фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (IB), придатні для використання, включають основні солі, наприклад, солі лужних металів, зокрема, натрію, солі лужноземельних металів, зокрема, кальцію або магнію, органічні амінові солі, наприклад, триетиламін, морфолін, N-метилпіперидин, N-етилпіперидин, прокаїн, дибензиламін, N,N-дибензилетиламін або амінокислоти, наприклад, лізин. В іншому варіанті, де сполуки є достатньо основними, придатні солі включають солі приєднання кислот, наприклад, метансульфонат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, цитрат, малеат і солі фосфорної і сульфурової кислот. Можуть бути присутніми більше, ніж один катіон або аніон, залежно від кількості зарядних функцій і валентності катіонів або аніонів. Бажаними фармацевтично прийнятними солями є гідрохлориди.

Проліками сполуки формули (IB), придатними для використання, є сполуки, що гідролізуються *in vivo*, утворюючи сполуки формули (IB). Наприклад, якщо сполуки формули (IB) включають карбоксигрупу, вони можуть бути у формі фармацевтично прийнятних естерів або амідів.

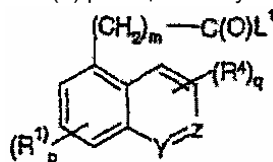
Фармацевтично прийнятні естери формули (IB) для карбоксигруп включають C₁₋₆алкілові естери, наприклад, метиловий або етиловий; C₁₋₆алкоксиметилові естери, наприклад, метоксиметиловий; C₁₋₆алканоїлоксиметилові естери, наприклад, півалоїлоксиметиловий; фталідильні естери; C₃₋₈циклоалкоксикарбонілоксиC₁₋₆алкільні естери, наприклад, 1-циклогексилкарбоніл-оксиетиловий; 1,3-діоксолан-2-ілметилові естери, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолан-2-ілметиловий; C₁₋₆алкоксикарбонілоксиетилові естери, наприклад, 1-метокси-карбонілоксиетил; амінокарбонілметилові естери і їх моно- або ди-N-(C₁₋₆алкіл) версії, наприклад, N,N-диметил амінокарбонілметилові естери і N-етиламінокарбонілметилові естери; і можуть бути утворені на будь-якій карбоксигрупі сполук винаходу. Здатний до розщеплення *in vivo* естер сполуки винаходу, який містить гідроксигрупу є, наприклад, фармацевтично прийнятним естером, який розщеплюється у тілі людини або тварини, створюючи первісну гідроксигрупу. Фармацевтично прийнятні естери гідроксигрупи включають C₁₋₆алканоїльні естери, наприклад, ацетилові естери; і бензоїльні естери, в яких фенільна група може бути заміщена амінометилом або N-заміщеним моно- або ди-C₁₋₆алкілом аміномети-

лом, наприклад, 4-амінометилбензоїльними естерами і 4-N,N-диметил-амінометилбензоїльними естерами.

Фармацевтично прийнятні аміді також можуть гідролізуватись *in vivo*, утворюючи первісну кислоту. Вони включають C₁₋₆алкіламіди, наприклад, ацетамід.

Винахід також включає процес приготування сполуки формули (IB), визначеної вище, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольового, який включає:

(a) реакцію сполуки формули (IVB)



(IVB)

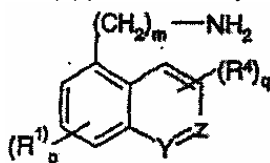
в якій L¹ репрезентує відщеплювальну групу (наприклад, гідроксил або галоген), а Y, Z, R¹, R⁴, m, p і q є такими, що були визначені для формули (IB), з сполукою формули (VB),



(VB)

де R², R⁵, R⁶ і n є такими, що були визначені для формули (IB); або

(b) реакцію сполуки формули (VIB)



(VIB)

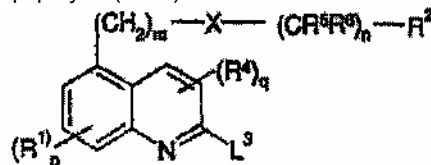
в якій Y, Z, R¹, R⁴, m, p і q є такими, що були визначені для формули (IB), з сполукою формули (VIIA)



(VIIA)

де L² репрезентує відщеплювальну групу (наприклад, гідроксил або галоген), а R², R⁵, R⁶ і n є такими, що були визначені для формули (IB); або

(c) якщо Y є N і Z є CR³, а R³ є групою формули (IIB), в якій s=1, а X є >NR^{H11} реакцію сполуки формули (VIIIB)

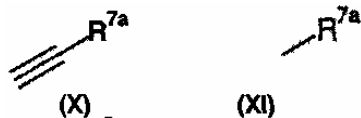


(VIIIB)

в якій L³ є відщеплювальною групою (наприклад, галогеном, паратолуолсульфонатом або метансульфонатом), а інші компоненти є такими, що були визначені для формули (IB), з сполукою формули (IXB), H-N(R¹¹)-R³-R¹⁰, де R³-R⁹ і R¹⁰ є такими, що були визначені для формули (IIB); або

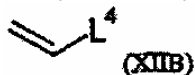
(d) якщо Y є N і Z є CR³, а R³ є групою R⁷, як варіант, заміщеною C₃₋₁₀алкільною групою, реак-

цію сполук формули (VIIIB), визначеної у (с), з сполукою формули (XB) або (XIB)



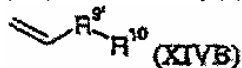
де R^{7a} репрезентує C_1 - C_7 алкільну групу, як варіант, заміщену, як це було визначено для R^7 у формулі (IB), як варіант, з подальшою реакцією гідрогенування; або

(е) якщо $Y \in N$ і $Z \in CR^3$, а R^3 є групою формули (IIB), де $s=0$, $R^9 \in (CH_2)_2$, а $R^{10} \in -NR^{19}R^{20}$, реакцію сполуки формули (VIB), визначеної у (с), з сполукою формули (XIB)



і потім реакцію з сполукою формули (XIIIB), визначеною у (е), в умовах відновлювального амінування; або

(g) якщо $Y \in N$ і $Z \in CR^3$, а R^3 є групою формули (NB), в якій $s=0$, реакцію сполуки формули (VIII), визначеної у (с), з сполукою формули (XIVB)



де R^{9a} є такою, що насичення алкену і комбінація з R^{9a} дає групу формули R^9 , визначеної у формулі (IIB), а R^{10} є такою, що визначена у формулі (IIB), з подальшим видаленням захисних груп;

і, як варіант, після (а), (b), (с), (d), (е), (f) або (g) виконання однієї або більше операцій:

- перетворення отриманої сполуки в іншу сполуку винаходу
- утворення фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольову сполуки.

У процесах (а) і (b) реакцію сполучення зручно проводити в органічному розчиннику, наприклад, ДХМ, N,N-ДМФ або 1-метил-2-піролідиноні. Якщо L^1 або L^2 є гідроксильною групою, може виявитись необхідним або бажаним використання сполучаючого агента, наприклад, гексафлуорфосфату бром-трис-піролідіно-фосфонію (PyBroP).

У процесі (с) реакцію можна проводити в органічному розчиннику наприклад, ацетонітрилі, N,N-ДМФ або 1-метил-2-піролідиноні, у присутності придатної основи, наприклад, гідриду натрію, триетиламіну або карбонату калію.

У процесі (d), якщо сполука формули (VIIIB) реагує з сполукою формули (XB), реакцію зручно проводити в органічному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, наприклад, при зовнішній температурі (20°C), у присутності каталітичного біс(трифенілфосфін)дихлориду паладію (0), йодиду міді (1) і основи (наприклад, триетиламіну). Для подальшого гідрогенування можна застосувати водень (газ) з каталізатором, наприклад, 5% родію на карбоні, у розчиннику, наприклад етилацетаті або етанолі, під тиском 3бар.

В іншому варіанті, якщо сполука формули (VIIIB) реагує з сполукою формули (XIB), то бажано сполуку формули (XIB) попередньо розігріти реакцією з гідроборувальним реагентом (наприклад, 9-борбіцикло-[3,3,1]нонаном або катехолбораном) в органічному розчиннику, наприклад, діетиловому етері або ТГФ при температурі,

наприклад, від 0°C до 80°C, зокрема, від 60°C до 70°C, протягом приблизно 2 - 3год. Попередньо нагріту сполуку вводять у реакцію з сполукою формули (VIIIB) у присутності придатної основи (наприклад, гідроксиду натрію або трикалійортофосфату) і паладієвого каталізатора (наприклад, дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфін)-фероцен]паладію (II) з продуктом додання ДХМ), звичайно при температурі від 25°C до 90°C, зокрема, від 60°C до 70°C, протягом приблизно 2 - 24год.

У процесі (е) реакцію з вініловою сполукою формули (XIB) можна проводити у розчиннику, наприклад, N,N-ДМФ і у присутності каталітичного дихлорбіс-(трифенілфосфін)паладію, при підвищеній температурі, наприклад, приблизно 70°C. Подальшу реакцію додання з сполукою формули (XINA) можна проводити в кислотних або основних умовах, наприклад, в оцтовій кислоті, у розчиннику, наприклад, метанолі або ізопропанолі при підвищеній температурі, наприклад, приблизно 10°C.

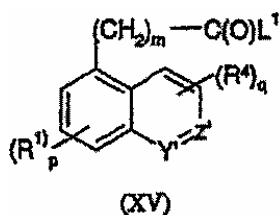
У процесі (f), реакцію вінілової сполуки формули (XVIB) можна проводити за процедурами, подібними описаним у (е). Подальшу реакцію окиснення можна проводити в стандартних умовах, наприклад, використовуючи озон з подальшою обробкою диметилсульфідом або трифенілфосфіном у придатному розчиннику, наприклад, ДХМ, або використовуючи тетроксид осмію і періодат натрію у придатному розчиннику, наприклад, 1,4-діоксані і воді. Відновлювальне амінування зручно проводити у присутності відновлювального агента, наприклад, ціаноборгідриду натрію, триацетоксиборгідриду або боргідриду натрію, у полярному розчиннику, наприклад, метанолі, етанолі або ДХМ, окремо або у комбінації з оцтовою кислотою.

У процесі (g) сполуку формули (XIVB) попередньо розігрівають реакцією з гідроборувальним реагентом (наприклад, 9-борбіцикло[3,3,1]нонаном або катехолбораном) у розчиннику (наприклад, діетиловому етері або ТГФ) при температурі від 0°C до 80°C (зокрема, від 60°C до 70°C) протягом приблизно 2 - 3год., потім охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури і додають розчин основи (наприклад, гідроксиду натрію у воду або трикалійортофосфату у воді) з подальшим розчиненням сполуки формули (VIIIB) у розчиннику (наприклад, N,N-ДМФ) і з паладієвим каталізатором (наприклад, тетракіс-(трифенілфосфін)паладієм(II)). Отриману реакційну суміш перемішують при температурі від 25°C до 90°C (зокрема, від 60°C до 70°C) протягом приблизно 2 - 24год. і отримують бажані сполуки формули (IA).

Сполуки формул (IVB), (VB), (VIB), (VIIIB), (IXB), (XB), (XIB), (XIIIB) і (XIVB) є або комерційно доступними, або відомими з літератури, або можуть бути приготовлені відомими методами.

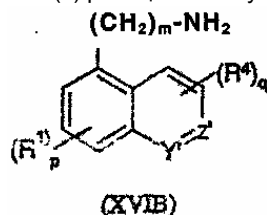
Сполуки формули (VIIIB) є новими сполуками і входять в об'єм винаходу. Приклади методів приготування деяких з цих сполук наведені у Прикладах. Інші приклади можуть бути приготувані подібними методами. Зокрема, сполуки формули (VIIIB) або їх аналоги, в яких $Y \in CL^3$ і $Z \in N$, можуть бути приготувані:

(i) реакцією сполуки формули (XVB)



де L^3 репрезентує відщеплювальну групу (наприклад, гідроксил або галоген), а R^3 , R^4 , m , p і q є такими, що були визначені для формули (IB), і одна з Y^1 або Z^1 є N, а інша є групою CL^3 , де L^3 визначено у формулі (VIII B), з сполукою формули (VB), визначеною вище;

(ii) реакцією сполуки формули (XVIB)



де R^1 , R^4 , m , p і q є такими, що були визначені для формули (IB), Y^1 і Z^1 є такими, що були визначені для формули (XVB), з сполукою формули (VIB), визначеною вище. Реакцію зручно проводити в умовах, подібних умовам операцій (a) і (b).

Сполуки формул (XVB) і (XVIB) є комерційно доступними, або відомими з літератури, або можуть бути приготовлені відомими методами.

Сполуки формули (IB) можуть бути перетворені в інші сполуки формули (IB) за стандартними процедурами. Наприклад, сполуки формули (IB), в яких R^2 репрезентує атом галогену, можуть бути перетворені у відповідну сполуку формули (IB), в якій R^2 репрезентує C_1 - C_6 алкільну групу, реакцією з алкільним реагентом Грин'єра (наприклад, бромідом метилмагнію) у присутності каталізатора, наприклад, [1,3-біс(дифенілфосфін)пропан]-дихлорнікелю (11) у розчиннику, наприклад, ТГФ.

В іншому прикладі конверсії сполуки формули (IB) в іншу сполуку формули (IB) сполука формули (IB), де група $NR^{13}R^{14}$ репрезентує NH_2 , може бути перетворена в іншу сполуку формули (IB), в якій R^{13} репрезентує H, а R^{14} є такою, що визначена у формулі (IIIB), обробкою відповідним альдегідом (наприклад, відповідно захищеним гідроксиацетальдегідом) у відновлювальній реакції амінування. Придатні відновлювальні агенти включають ціаноборгідрид натрію, триацетоксиборгідрид або боргідрид натрію, а реакцію можна проводити у полярному розчиннику, наприклад, метанолі, етанолі або ДХМ, окремо або у комбінації з оцтовою кислотою.

У процесах винаходу певні функціональні групи, наприклад, гідроксил або аміногрупи у вихідних реагентах або інтермедіатах можуть потребувати захисту захисними групами. Приготування сполуки формули (IA) на різних стадіях може бути пов'язане з додаванням і видаленням однієї або більше захисних груп. Ці операції описані у ["Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) і "Protective Groups in Organic Synthesis; 2nd ed., T.W. Greene і P. Г.М. Wilts, Wiley-Interscience (1991)].

Сполуки формули (IA) можуть бути перетворені у фармацевтично прийнятну сіль або сольват, бажано, у кислотоадитивну сіль, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тарtrat, цитрат, оксалат, метансульфонат або *p*-толуолсульфонат, або сіль лужного металу, наприклад, натрію або калію. Інші фармацевтично прийняті солі і проліки, наприклад, фармацевтично прийнятні естери і фармацевтично прийнятні амідні можуть бути приготовлені звичайними методами.

Сполукам винаходу властива фармакологічна активність. Отже, показаним є їх фармацевтичне використання у лікуванні ревматоїдного артрити, остеоартрити, псоріазу, алергічного дерматиту, астми, хронічної обструктивної легеневої хвороби (COPD), гіперреактивності дихальних шляхів, септичного шоку, гломерулонефриту, запальної кишкової хвороби, хвороби Крона, виразкового коліту, атеросклерозу, розростання і метастазування злоякісних клітин, мієлобластичної лейкемії, діабету, хвороби Альцгеймера, менінгіту, остеопорозу, опікових травм, ішемічної серцевої хвороби, інсульту, варикозних вен, саркоїдозу, риніту, гострого і хронічного болю, множинного склерозу, мієломи, втрати кісток, пов'язаної з злоякісністю, і запальних і нейродегенеративних хвороб ока, наприклад, склериту, епісклериту, увеїту, синдрому Шегрена-кератокон'юнктивіту, склерокератиту, оптичного неврити, діабетичної ретинопатії, retinitis pigmentosa, антималарійно-індукованої ретинопатії.

Отже, винахід включає використання сполуки формули (IA) і/або (IB) або їх фармацевтично прийнятних солей, проліків або сольватів у терапії.

В іншому аспекті винахід включає використання сполуки формули (IA) і/або (IB) або їх фармацевтично прийнятних солей, проліків або сольватів у виготовленні медикаменту для використання у терапії.

У даному документі термін "терапія" включає також "профілактику", якщо не зазначено інше. Терміни "терапевтичний" і "терапевтично" інтерпретуються відповідно.

Винахід також включає спосіб створення імуносупресії (наприклад, у лікуванні ревматоїдного артрити, остеоартрити, хвороби подразнення кишечника або псоріазу), який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA) і/або (IB) або їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів, визначених вище.

Крім того, винахід включає спосіб лікування обструктивної хвороби дихальних шляхів (наприклад, астми або COPD), який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA) і/або (IB) або їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів, визначених вище.

При зазначеному вище терапевтичному використанні дозування при введенні пацієнту залежить від сполуки, що використовується, способу введення, бажаного лікування і розладу. Денна доза сполуки формули (IA) і/або (IB)/солі/сольвату

(активного інгредієнту) може становити від 0,001мг/кг до 30мг/кг.

Сполуки формули (IA) і/або (IB) і їх фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати можна використовувати як такі, але звичайно їх вводять у формі фармацевтичної композиції, в якій сполука формули (IA) і/або (IB)/сіль/сольват (активний інгредієнт) міститься разом з фармацевтично прийнятними адювантом, розріджувачем або носієм. Залежно від способу введення, фармацевтична композиція, бажано, включає від -0,05% до 99% (за масою), більш бажано, від 0,10% до 70% (за масою), активного інгредієнту і від 1% до 99,95% (за масою), більш бажано, від 30% до 99,30% (за масою) фармацевтично прийнятних адюванту, розріджувачам або носія (% від повної маси композиції).

Отже, винахід також включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (IA) і/або (IB) або їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват, визначених вище, разом з фармацевтично прийнятними адювантом, розріджувачем або носієм.

Фармацевтичні композиції винаходу можна вводити локально (наприклад, у легені і/або дихальні шляхи або у шкіру) у формі розчинів, суспензій, гептафлуоралканових аерозолів і сухих порошкових рецептур; або системно, наприклад, пероральним введенням таблетками, капсулами, сиропами, порошками або гранулами, або парентеральним введенням у формі розчинів або суспензій, або підшкірним введенням, або ректальним введенням супозиторіями, або трансдермально.

Винахід також стосується комбінованих терапій для лікування ревматоїдного артриту, остеоартриту, остеопорозу, псоріазу, запальних кишкових хвороб, COPD, астми, алергічного риніту або раку, або нейродегенеративних хвороб, наприклад, множинного склерозу, хвороби Альцгеймера або інсульту.

Для лікування ревматоїдного артриту, сполуку винаходу можна комбінувати з "біологічними агентами", наприклад, інгібіторами TNF- α , зокрема, з анти-TNF моноклональними антитілами (наприклад, Remicade, CDP-870i Humira) рецептора TNF і молекулами імуноглобуліну (наприклад, Enbrel.reg.), антагоністом рецептора WCDMA-1 (наприклад, Anakinra) і пасткою IL-1, рецептором IL-18, анти-IL-6Ab, анти-CD20Ab, анти-IL-15Ab і CTLA41g.

Придатні агенти для використання у комбінаціях включають стандартні нестероїдні антизапальні агенти (NSAID), наприклад, піроксикам, диклофенак, пропіонової кислоти, наприклад, напроксен, флупіпрофен, фенпрофен, кетопрофен і ібупрофен, фенамати, наприклад, мефенамову кислоту, індаметацин, суліндак, алазон, піразолопи, наприклад, фенілбутазон, саліцилати, наприклад, аспірин, інгібітори COX-2 (наприклад, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб і еторикоксиб), нітрооксидні донори інгібування циклооксигенази (CINOD's) і "агенти модифікування хвороб" (DMARD), наприклад, метотрексат, сульфалазин, циклоспорин А, лефуномід; цикле-

сонід; гідроксихлорохін, d-пеніциламін, ауранофін або парентеральне, або пероральну золото.

Винахід, крім того, стосується комбінації сполуки винаходу з інгібітором біосинтезу лейкотрієну, 5-ліпоксигенази (5-LO), інгібітором або протейном активування 5-ліпоксигенази (FLAP), антагоністом, вибраним з групи, яку складають цілейтон; ABT-761; фенлейтон; тепоксалін; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-заміщені)-тіофен-2-алкілсульфонаміди; 2,6-ди-трет-бутилфенолгідрозони; метокситетрагідропірани, наприклад, Zeneca ZD-2138; сполука SB-210661; заміщені піридинілом 2n ціанонафталінові сполуки, наприклад, 1-739,010; 2-ціанохінолінові сполуки, наприклад, 1-746 010; індол і хінолінові сполуки, наприклад, MK-591, MK-886 і BAYx1005.

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з антагоністами рецептора лейкотрієнів LTB₄, LTC₄, LTD₄ і LTE₄, вибраними з групи, яку складають фенотіазин-3-они наприклад, 1-651,392; амідиносполуки, наприклад, CGS-25019с; бензоксаламіни наприклад, онтазоласт; бензолкарбоксімідаміди, наприклад, BEL 284/260; і, наприклад, зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, принлукаст, верлукаст (MK-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст 25 (CGP 45715A) і BAYx7195.

Винахід включає також комбінацію сполуки винаходу з інгібіторами PDE4, включаючи інгібітори ізоформу PDE4D.

Винахід, крім того, включає комбінацію сполуки винаходу з антиастматичними антагоністами рецептора H₁, включаючи цетіризин, лоратодин, деслоратодин, фексофенадин, астемізол, ахеластин і хлорфенірамін.

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з гастрозахисним антагоністом рецептора H₂ або інгібіторами протонного насоса (наприклад, омепразолом).

Винахід також включає комбінацію сполуки винаходу з симпатоміметичним агентом судинозвужуючого агоніста α_1 - і α_2 -адренорецептора, включаючи пропілгекседрин, фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдоефедрин, гідрохлорид нафазоліну, гідрохлорид оксиметазоліну, гідрохлорид тетрагідрозоліну, гідрохлорид ксилометазоліну і гідрохлорид етилнорепінефрину.

Винахід, крім того, включає комбінацію сполуки винаходу з антихолінергічними агентами, включаючи бромід іпраторію; бромід тіотропію; бромід окситропію; пірензепін; і телензепін.

Винахід стосується також комбінації сполуки винаходу з агоністами pVpV адренорецептора, включаючи метапротеренол, ізопротеренол, ізопреналін, альбутерол, сальбутамол, форметерол, сальметерол, тербуталін, орсіпреналін, бітольтеролмезилат і пірбутерол; або метилксантаніни, включаючи теофілін і амінофілін; кромоглікат натрію; або антагоніст мускаринового рецептора (M1, M2 і M3).

Винахід також включає комбінацію сполуки винаходу з іншими модуляторами рецептора хемокінової функції, наприклад, CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 і CCR11 (для родини C-C); CXCR1,

CXCR3, CXCR4 і CXCR5 (для родини C-X-C) і CX₃CR1 для родини C-X₃-C.

Винахід включає також комбінацію сполуки винаходу з інсуліноподібним фактором росту мімітичного типу I (IGF-1).

Винахід стосується також комбінації сполуки винаходу з інгальційним глюкокортикоїдом з зниженою системною побічною дією, включаючи преднізон, преднізолон, флунізолід, ацетонід триамцинолону, дипропіонат беклометазону, будезонід, пропіонат флутиказону і фураат мометазону.

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з (a) інгібіторами триптази; (b) антагоністами фактора активування тромбоцитів (PAF); (c) інгібіторами ензиму перетворення інтерлейкіну (1CE); (d) інгібіторами IMPDH; (e) інгібіторами адгезійних молекул, включаючи антагоністи VLA-4; (f) катепсинами; (g) інгібіторами кінази MAP; (h) інгібіторами дегідрогенази глюкоза-6-фосфату; (i) антагоністами рецепторів кініну-B₁ і -B₂; (j) антиподагричними агентами, наприклад, колхіцином; (k) інгібіторами оксидази ксантину, наприклад, алопуринолом; (l) урикосуричними агентами, наприклад, пробенецидом, сульфінпіразоном і бензобромароном; (m) сокогонними гормону росту; (n) трансформуючим фактором росту (TGFP); (o) фактором зумовленого тромбоцитами росту (PDGF); (p) фактором росту фібробластів, наприклад, основним фактором росту фібробластів (bFGF); (q) фактором стимуляції колонії росту гранулоцитних макрофагів (GM-CSF); (r) капсаїциновим кремом; (s) антагоністами рецептора тахікініну NK1 і NK3, вибраними з групи, яку складають NKP-608C; SB-233412 (тальнетант); і D-4418; і (t) інгібіторами еластази, вибран з групи, яку складають UT-77 і ZD-0892; (u) інгібіторами індукованої синтази нітрооксиду (1NOS) або (v) рецепторно-гомологічними молекулами хемоатрактанту, експресованими на клітинах TEE, (антагоністи CRTH2).

Винахід включає також комбінацію сполуки винаходу з інгібітором матричних металопротеаз (MMP), тобто стромелізинів, колагеназ і желатиназ, а також агреканизи; зокрема, колагенази-1 (MMP-1), колагенази-2 (MMP-8), колагенази-3 (MMP-13), стромелізин-1 (MMP-3), стромелізин-2 (MMP-10) і стромелізин-3 (MMP-11).

Сполуки згідно з винаходом можуть бути використані у комбінації з існуючими терапевтичними агентами, призначеними для лікування остеоартриту. Придатні для цього агенти включають стандартні нестероїдні антизапальні агенти (NSAID), наприклад, піроксикам, диклофенак, пропіонової кислоти, наприклад, напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетопрофен і ібупрофен, фенамати, наприклад, мефенамову кислоту, індаметацин, суліндак, апазон, піразололи, наприклад, фенілбутазон, саліцилати, наприклад, аспірин, інгібітори COX-2, наприклад, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб і еторикоксиб і нітрооксидні донори інгібування циклооксигенази (CINOD), анальгетики (наприклад, парацетамол і трамадол), агенти захисту зв'язок, наприклад, діацереїн, доксіцилін і глюкозамін, і інтра-артикулярні терапії,

наприклад, кортикостероїди і гіалуронові кислоти, наприклад, галган і синвіс.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути також використані у комбінації з існуючими терапевтичними агентами, призначеними для лікування запальних кишкових захворювань (виразкового коліту і хвороби Крона). Придатними агентами можуть бути сульфазалазин, 5-аміносіліллати, тіопурини, азатіотропіни і 6-мекапторурин і кортикостероїди, наприклад, будесонід.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути також використані у комбінації з антираковими агентами, наприклад, ендостатином і ангіостатином обо цитотоксичними ліками, наприклад, адриаміцином, дауноміцином, цис-платиною, етопосидом, таксолом, таксотером і інгібіторами трансферази фарнезилу, інгібіторами VegF, інгібіторами COX-2 і антиметаболітами, наприклад, метотрексатом, антинеопластичними агентами, зокрема, антиміотичними ліками, включаючи алкалоїди барвінку, наприклад, вінбластин і вінкрисин.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути використані у комбінації з антивірусними агентами, наприклад, Viracept, AZT, ацикловіром і фамсикловіром, і антисептичними сполуками, наприклад, Valant.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути також використані у комбінації з серцевосудинними агентами, наприклад, блокерами каналу кальцію, агентами зниження ліпиду, наприклад, наприклад, статинами, фібратами, бета-блокерами, інгібіторами Ace, антагоністами рецептора ангіотензину-2 і інгібіторами агрегування тромбоцитів.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути використані у комбінації з агентами ЦНС, наприклад, антидепресантами (наприклад, сертраліном), антипаркінсоновими ліками (наприклад, депренілом, 1-допа, Requip, Mirapex, інгібіторами MAOB, наприклад, селегіном і разагліном, інгібіторами comP, наприклад, Tasmar, інгібіторами A-2, інгібіторами повторного поглинання допаміну, антагоністами HMDA, агоністами нікотину, агоністами допаміну і інгібіторами синтази нейронного нітрооксиду), і інтальцегеймерними ліками, наприклад, донеперезилом, такрином, інгібіторами COX-2, пропентофіліном або метрифеноном.

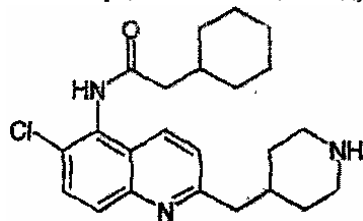
Сполуки згідно з винаходом можуть бути також використані у комбінації з остеопорозними агентами, наприклад, ролосифеном, дролоксифеном, лазофосифеном або фозомаксом і імунодепресантами, наприклад, FK-506, рапаміцином, циклоспорином, азатіоприном і метотрексатом.

Винахід ілюструється наведеними нижче прикладами. У прикладах спектр ЯМР вимірюється спектрометром Varian Unity з протонною частотою 300МГц або 400МГц. Мас-спектр MS вимірюють спектрометрами Agilent 1100MSD G1946D або Hewlett Packard HP1100MSD G1946A. Сепарація при препаративній ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) виконується, на колонці Waters Symmetry® або Xterra® з 0,1% водна трифлуороцтова кислота:ацетонітрил, 0,1% водний аміаку:ацетонітрил або 0,1%ацетат амонію:ацетонітрил як елюентами.

Мікрохвильові реакції проводяться в однорежимній мікрохвильовій печі CEM Discover.

Приклад 1

Дихлорид N-[6-хлор-2-(4-піперидинілметил)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду



a) N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід

З перемішуванням до розчину 2,6-дихлорхінолін-5-аміну (приготовленого, як описано у (d)) (1г) у N-метилпіролідіноні (12мл) додають 4-N,N-диметиламінопіридин (1,2г), циклогексаноцтову кислоту (1г) і PyBrOP (4,4г). Реакційну суміш нагрівають при 50°C протягом 10 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури і вливають у воду (10мл), потім підкислюють до pH 1 водною 2М гідрохлорною кислотою. Отриманий розчин екстрагують ДХМ (3×20мл). Об'єднані органічні екстракти сушать, фільтрують і частково концентрують, отримуючи білий осад, який видаляють фільтруванням. Очищення хроматографією (SiO₂, метанол/ДХМ 1:10 як елюент) дає бажану сполуку (490мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 10,07 (1H, s), 8,25 (1H, d), 7,94 (2H, s), 7,70 (1H, d), 2,37 (2H, d), 1,83-1,63 (6H, m), 1,33-1,0° (5H, m).

MS: APCI(+ve) 337/339 (M+H⁺).

b) 1,1-диметилетиловий естер 4-[[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]метил]-1-піперидинкарбонової кислоти

9-борабіцикло[3,3,1]нонан (димер, розчин 3,5мл, 2М у ТГФ) додають до 1,1-диметилетилового естеру 4-метилєн-1-піперидинкарбонової кислоти (приготовленого, як описано у [Journal of Medicinal Chemistry 2002, 45, 3143] (345мг) при кімнатній температурі під нітрогеном. Суміш витримують під зворотним холодильником протягом 3 год., потім охолоджують до кімнатної температури. Додають фосфат калію (1г) у воді (1мл) і суміш перемішують 30хвил. Додають N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1(a)) (300мг) у N,N-ДМФ (2мл), потім тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (20мг). Реакційну суміш нагрівають при 80 - 90°C 4 год. під нітрогеном. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують через діатомову землю і ТГФ видаляють у вакуумі. Отриману суміш вливають у воду і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушать, фільтрують і випарюють. Очищення (SiO₂, етил ацетат:ізогексан 20:80 як елюент) дає бажану сполуку (200мг).

MS: APCI(+ve) 500/502 (M+H⁺).

c) дигідрохлорид N-[6-хлор-2-(4-піперидинілметил)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду

1,1-диметилетиловий естер 4-[[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]метил]-1-

піперидинкарбонової кислоти (Приклад 1(b)) розчиняють у метанолі (0,5мл) і ДХМ (3мл). Додають HCl у 1,4-діоксані (4М, 1мл) і суміш перемішують 1 год. Отриману суспензію випарюють до сухості і рекристалізують з метанол/етилацетату, отримуючи зазначену сполуку як безбарвну тверду речовину (120мг).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 8,89 (1H, d), 8,25 (2H, s), 8,08 (1H, d), 3,42 (2H, m), 3,01 (2H, dt), 2,2 (2H, ci), 2,35 (1H, m), 2,0°-1,84 (6H, m), 1,82-1,60 (6H, m), 1,43-1,09 (5H, m).

MS: APCI(+ve) 400/402 (M+H⁺), точка плавл. 170 - 175°C.

d) 2,6-дихлорхінолін-5-амін

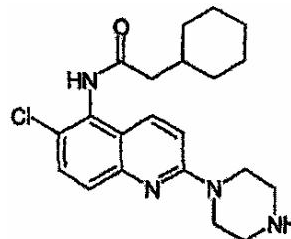
6-хлор-5-нітрохінолін-1-оксид (4г) додають до фосфорного оксихлориду (15мл) при 0°C. Розчин залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 12 год. Надлишок фосфорного оксихлориду випарюють у вакуумі і залишок розчиняють у воді (100мл/ДХМ (100мл). Шари відокремлюють і водний шар екстрагують ДХМ (2×50мл). Об'єднані екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, отримуючи масло. Залишок розчиняють в етанол/воді (1:1, 80мл), і додають хлорид амонію (2,8г) і залізо (2,8г). Суміш перемішують при 65°C 4 год., охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Отриману тверду речовину суспендують у диметилсульфоксиді (50мл), метанолі (50мл) і додають водну гідрохлорну кислоту (2М, 100мл). Отриману тверду речовину видаляють фільтруванням і потім обробляють етером (50мл) і ізогексаном (50мл), Випарювання суміші дає бажану сполуку як тверду речовину (1г).

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (1H, dd); 7,62 (1H, d); 7,51 (1H, d); 7,13 (1H, dd); 6,36 (2H, s).

MS: APCI(+ve) 213/215 (M+H⁺).

Приклад 2

Дигідрохлорид N-[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду



З перемішуванням до розчину N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду (Приклад 1 (a)) (170мг) і карбонату калію (350мг) у N-метилпіролідіноні (4мл) додають піперазин (600мг). Суміш нагрівають при 120°C протягом 3 год., після чого охолоджують і вливають у воду. Суміш екстрагують ДХМ і об'єднані екстракти випарюють, отримуючи залишок, який розподіляють між водою і етилацетатом. Органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти концентрують, отримуючи залишок, який очищають хроматографією (SiO₂, розчин метанол:ДХМ: гідроксид амонію 19:80:1 як елюент) і отриманий продукт перетворюють у його гідрохлоридну сіль обробкою гідрохлорною кислотою (4М у 1,4-діоксан). Рекристалі-

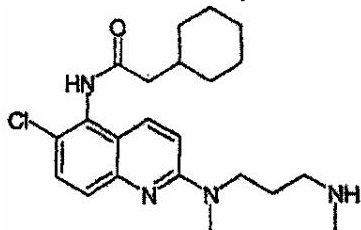
зація з (метанол/етилацетату) дає зазначену сполуку як тверду речовину (80мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,92 (1H, s), 9,30 (2H, s), 7,97 (1H, d), 7,70-7,59 (2H, m), 7,41 (1H, d), 4,01-3,92 (4H, m), 3,27-3,17 (4H, m), 2,35 (2H, d), 1,89-1,60 (6H, m), 1,33-0,98 (5H, m).

MS: APCI(+ve) 387/389 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. $>250^\circ\text{C}$

Приклад 3

Дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду



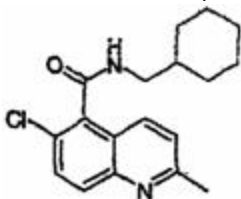
Приготовляють, як у Прикладі 2, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1 (a)) (100мг) і N,N'-диметил-1,3-пропандіамін (300мг). Очищення ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота/ацетонітрил) і перетворення у гідрохлоридну сіль, як у Прикладі 2, дає зазначену сполуку як тверду речовину (56мг).

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 7,95 (1H, d), 7,61 (2H, s), 7,17 (1H, d), 3,63 (1H, t), 3,16 (3H, s), 2,93 (2H, t), 2,81 (2H, t), 2,58 (3H, s), 2,34 (2H, d), 2,02 (2H, t), 1,80-1,77 (1H, m), 1,70 (2H, d), 1,62 (1H, d), 1,304,13 (4H, m), 1,04 (2H, q).

MS: APCI(+ve) 403/405 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. $231 - 233^\circ\text{C}$;

Приклад 4

Гідрохлорид [6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-метил-5-хінолінкарбоксаміду



а) гідрохлорид 6-хлор-N-циклогексилметил)-2-метил-5-хінолінкарбоксаміду

З перемішуванням до розчину 6-хлор-2-метил-5-хінолінкарбонової кислоти (приготовленої, як описано у Прикладі 4 (b)) (250мг) у ДХМ (5мл) при 0°C під нітрогеном додають N,N-ДМФ (1 крапля) і оксалілхлорид (0,4мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1год., потім випарюють до сухості і розчиняють у ДХМ (3мл). Цей розчин охолоджують до 0°C і краплями додають суміш циклогексанметиламіну (128мг) і триетиламіну (1мл) у ДХМ (2мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1год. потім вливають у насичен водний гідрокарбонат натрію (20мл). Суміш екстрагують ДХМ (3x20мл) і об'єднані екстракти сушать, фільтрують і випарюють. Очищення (SiO_2 , етилацетат/ізогексан 3:2 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (35мг),

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 8,85 (1H, t), 833 (1H, d), 8,23 (1H, d), 199 (1H, d), 7,80 (1H, d), 3,22 (2H, t), 2,84 (3H, s), 1,85-1,52 (6H, m), 1,30-1,10 (3H, m), 1,06-0,93 (2H, m).

MS: APCI(+ve) 317/319 ($\text{M}+\text{H}^+$).

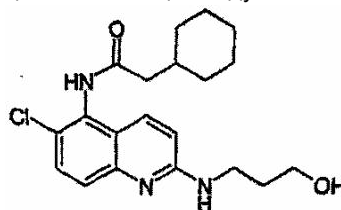
(b) 6-хлор-2-метил-5-хінолінкарбонова кислота

Кротональдегід (1,5мл) додають краплями протягом 1год. до суміші 5-аміно-2-хлорбензойної кислоти (17г), феросульфатгептагідрату (0,77г), м-нітробензолсульфонату натрію (1,2г) і концентрованої гідрохлорної кислоти (12мл) при 95°C . Реакційну суміш нагрівають ще 15хвил. потім фільтрують гарячою. Тверду речовину екстагують киплячим водним 2М розчином гідрохлорної кислоти (20мл) і екстракт об'єднують з фільтратом. Додають ацетат амонію до досягнення рН4, потім охолоджують на льоду і осад збирають фільтруванням і промивають водою. Продукт перетворюють у гідрохлоридну сіль обробкою гідрохлорною кислотою (4М у 1,4-діоксані) і тверду речовину сушать у вакуумі, отримуючи бажану сполуку (0,5г) як тверду речовину.

MS: APCI(+ve) 222/224 ($\text{M}+1$).

Приклад 5

Гідрохлорид N-[6-хлор-2-[(гідроксипропіл)аміно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду



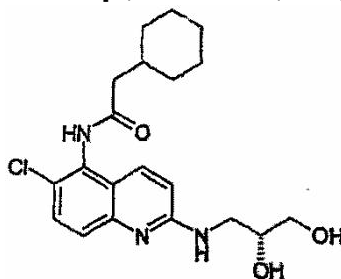
Приготовляють, як у Прикладі 2, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1 (a)) (200мг) і 3-аміно-1-пропанол (540мг). До залишку додають воду і продукт збирають фільтруванням, потім перетворюють у його гідрохлоридну сіль обробкою гідрохлорною кислотою (4М у 1,4-діоксані). Рекристалізація (метанол/етилацетат) дає зазначену сполуку як тверду речовину (98мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 10,10 (1H, s), 8,11-7,97 (2H, m), 7,86 (1H, d), 7,22 (1H, d), 3,64 (2H, d), 3,56 (2H, t), 2,35 (2H, d), 1,91-1,57 (8H, m), 1,34-1,13 (3H, m), 1,04 (2H, q).

MS: APCI (+ve) 376/378 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. $240 - 244^\circ\text{C}$.

Приклад 6

N-[6-хлор-2-[(2R)-2,3-дигідропропіл]аміно]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



Приготовляють, як у Прикладі 2, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-

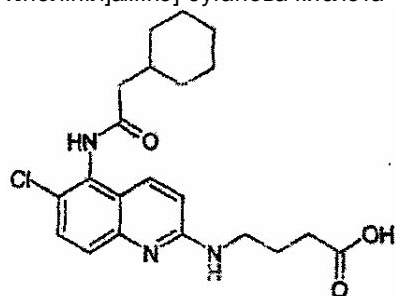
циклогексанацетамід (Приклад 1 (а)) (200мг) і 3-аміно-(2R)-1,2-пропандіол (655мг). Очищення (SiO_2 , ДХМ:метанол 9:1 як елюент) дає зазначену сполуку (20мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,74 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,40 (1H, d), 6,91 (1H, d), 3,71-3,64 (1H, m), 3,59-3,50 (1H, m), 3,43-3,27 (3H, m), 2,31 (2H, d), 1,89-1,76 (3H, m), 1,75-1,58 (3H, m), 1,32-1,11 (3H, m), 1,10-0,97 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 392/394 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 155-159°C.

Приклад 7

4-[[6-хлор-5-(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]аміно]-бутанова кислота



а) 1,1-диметилетилловий естер 4-[[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]аміно]-бутанової кислоти

З перемішуванням до розчину N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду (Приклад 1 (а)) (200мг), карбонату калію (410мг) і броміду тетрабутиламонію (2мг) у N-метилпіролідіноні (5мл) додають 1,1-диметилетил естер 4-амінобутанової кислоти (1г). Суміш нагрівають при 130°C 72 год., після чого охолоджують і вливають у воду. Суміш екстрагують ДХМ (3×20мл) і об'єднані екстракти сушать, фільтрують і випарюють. Очищення (SiO_2 , етилацетат/ізогексан 3:7 як елюент) дає бажану сполуку (200мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,71 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,41 (1H, d), 6,80 (1H, d), 3,48-3,24 (2H, m), 2,38-2,23 (4H, m), 1,96-1,55 (8H, m), 1,40 (9H, s), 1,33-0,97 (5H, m).

б) 4-[[6-хлор-5-(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]аміно]бутанова кислота

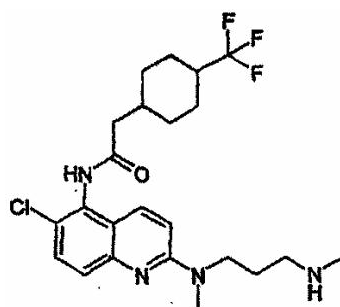
1,1-диметилетилловий естер 4-[[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]аміно]-бутанової кислоти (Приклад 7(а)) (200мг) розчиняють у ДХМ (3мл). Додають трифлуороцтову кислоту (1мл) і суміш перемішують 3 год. Отриману суспензію випарюють до сухості і рекристалізують з ацетонітрилу, отримуючи зазначену сполуку (20мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 12,06 (1H, s), 9,72 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,21 (1H, t), 6,80 (1H, d), 3,48-3,23 (2H, s), 2,37-2,27 (4H, m), 1,87-1,58 (8H, m), 1,33-1,12 (3H, m), 1,09-0,97 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 404/406 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 248-250°C.

Приклад 8

Дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду



а) етиловий естер [4-(трифлуорметил)циклогексиліден]-оцтової кислоти
Суспензію гідриду натрію (60% в олії, 277мг) у гексані перемішують під нітрогеном 10хвил. і розчинник зливають. Залишок суспендують у ТГФ (10мл) і охолоджують до 0°C. Краплями додають триетилфосфонацетат (15мл) у ТГФ (10мл) і реакційну суміш витримують при кімнатній температурі 30хвил. Суміш охолоджують до 0°C і краплями додають 4-(трифлуорметил)-циклогексанон (1г) у ТГФ (2мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 16 год. і потім гасять обережним доданням насиченого водного розчину NH_4Cl . Отриманий розчин екстрагують етером (3×15мл). Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом (2×10мл), сушать, фільтрують і випарюють. Очищення (SiO_2 , етил ацетат:ізогексан 2:98 як елюент) дає бажану сполуку як безбарвне масло (1г).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 5,70 (1H, s), 4,07 (2H, q), 3,84-3,73 (1H, m), 2,70-2,48 (1H, m), 2,38 (1H, d), 2,26 (1H, td), 2,08-1,92 (3H, m), 1,42-1,22 (2H, m), 1,19 (3H, t).

б) 4-(трифлуорметил)-циклогексаноцтова кислота

З перемішуванням до розчину етилового естеру [4-(трифлуорметил)циклогексиліден]-оцтової кислоти (Приклад 8 (а)) (1г) в етилацетаті (20мл) додають 3% паладію на карбоні (450мг). Суміш перемішують при кімнатній температурі при 2 бар під гідрогеном. Реакційну суміш фільтрують через діатомову землю і концентрують. Очищення (SiO_2 , етилацетат/ізогексан 1:19 як елюент) дає етиловий естер 4-(трифлуорметил)-циклогексаноцтової кислоти (80мг), який розчиняють у метанолі (3мл). Додають гідроксид калію (2г) у воді (3мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрують і потім підкислюють до pH 1 водною 2M гідрохлорною кислотою. Отриманий розчин екстрагують ДХМ (3×10мл) і об'єднані органічні екстракти сушать, фільтрують і випарюють, отримуючи бажану сполуку як масло (660мг).

GCMS: 210(M^+)

с) N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-4-(трифлуорметил)-циклогексанацетамід

Приготовляють, як у Прикладі 1(а), використовуючи 2,6-дихлорхінолін-5-амін (приготовлений, як описано у Прикладі 1(д)) (400мг) і 4-(трифлуорметил)-циклогексаноцтову кислоту (Приклад 8 (б)) (436мг). Очищення (SiO_2 , ДХМ:метанол 99:1 як елюент) дає бажану сполуку (350мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 10,11 (1H, s), 8,27 (1H, d), 7,94 (2H, s), 7,70 (1H, d), 3,36-3,28 (1H, m), 2,40 (2H, d), 1,98-1,56 (5H, m), 1,38-1,06 (4H, m).

d) дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-4-(трифлуорметил)-циклогексанацетаміду

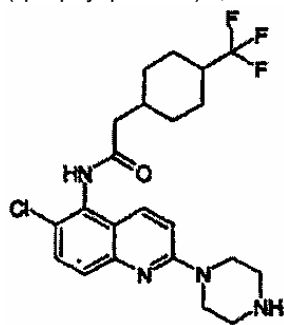
Приготовляють, як у Прикладі 2, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-4-(трифлуорметил)-циклогексанацетамід (Приклад 8(c)) (150мг) і N,N-диметил-1,3-пропандіамін (450мг). Продукт перетворюють у його гідрохлоридну сіль обробкою гідрохлорною кислотою (4М у 1,4-діоксані). Рекристалізація (метанол/етилацетат) дає зазначену сполуку як тверду речовину (40мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 8,12 (1H, d), 7,88 (2H, d), 7,79 (1H, d), 7,42 (1H, s), 3,85 (2H, t), 3,35 (3H, s), 3,04 (2H, t), 2,64 (3H, s), 2,40 (2H, d), 2,10-1,98 (2H, m), 1,98-1,86 (3H, m), 1,86-1,75 (1H, M), 1,70-1,61 (1H, m), 1,36-1,04 (5H, m).

MS: APCI(+ve) 471/473 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 250°C, розклад.

Приклад 9

N-[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-4-(трифлуорметил)-циклогексанацетамід



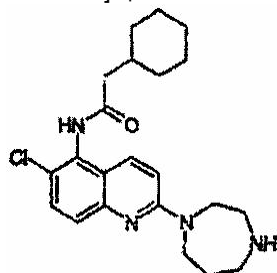
Приготовляють, як у Прикладі 2, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-4-(трифлуорметил)-циклогексанацетамід (Приклад 8(c)) (200мг) і піперазин (420мг). Очищення (SiO_2 , ДХМ/метанол 95:5 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (55мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,82 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,28 (1H, d), 3,66-3,56 (4H, m), 2,85-2,73 (4H, m), 2,35 (2H, d), 2,30-2,15 (1H, m), 1,98-1,55 (5H, m), 1,36-1,04 (4H, t).

MS: APCI(+ve) 455/457 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 186-190°C.

Приклад 10

N-[6-хлор-2-(гексагідро-1H-1,4-діазепін-1-іл)-5-хінолініл]-циклогексан-ацетамід



Приготовляють, як у Прикладі 2, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-5-циклогексанацетамід (Приклад 1 (a)) (200мг) і гомопіперазин

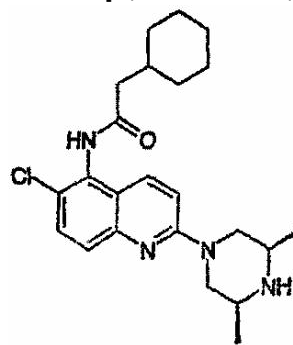
(600мг). Рекристалізація з ацетонітрилу дає зазначену сполуку як тверду речовину (96мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,75 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,14 (1H, d), 3,94-3,65 (4H, m), 2,87 (2H, t), 2,65 (2H, t), 2,32 (2H, d), 1,92-1,59 (8H, m), 1,34-0,97 (5H, m).

MS: APCI(+ve) 401/403 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 186 - 188°C.

Приклад 11

N-[6-хлор-2-[(цис-3,5-диметил-1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексан-ацетамід



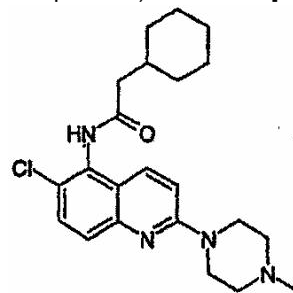
Приготовляють, як у Прикладі 2, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1 (a)) (150мг) і цис-2,6-диметилпіперазин (500мг). Очищення (SiO_2 , ДХМ/метанол 95:5 як елюент) і рекристалізація з метанолу дають зазначену сполуку як тверду речовину (32мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,77 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,31 (1H, d), 4,40 (2H, d), 2,80-2,69 (2H, m), 2,42-2,27 (4H, m), 1,90-1,58 (6H, m), 1,34-0,95 (11H, m).

MS: APCI(+ve) 415/417 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 250 - 252°C.

Приклад 12

Дигідрохлорид N-[6-хлор-2-(4-метил-1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду



Приготовляють, як у Прикладі 2, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1 (a)) (150мг) і 1-метилпіперазин (380мг).

Продукт очищають хроматографією (SiO_2 , ДХМ:метанол 95:5 як елюент), перетворюють у його гідрохлоридну сіль обробкою гідрохлорною кислотою (4М у 2,4-діоксані) і рекристалізують (метанол/етилацетат), отримуючи зазначену сполуку як тверду речовину (40мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 11,14 (1H, s), 9,97 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,83-7,65 (2H, ш), 7,47 (1H, d), 4,71 (2H, d), 3,51 (4H, t), 3,20-3,05 (2H, m), 2,79 (3H, d), 2,35 (2H, d), 1,90-1,59 (6H, m), 1,34-0,99 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 401/403 ($M+H^+$), точка плавл. 270°C з розклад.

Приклад 13

Ацетат N-[6-хлор-2-[(1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2,2,1]гепт-2-іл]-8-хінолініл]-циклогексанацетаміду



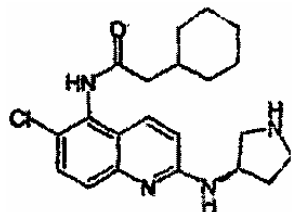
Приготовляють, як у Прикладі 2, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1 (а)) (200мг) і (18,43)-2,5-діазабіцикло[2,2,1]гептан (540мг). Очищення хроматографією (SiO_2 , ДХМ:метанол 90:10 як елюент) і очищення ВЕРХ (Symmetry -0,1% водний ацетат амонію/ацетонітрил) дає зазначений продукт (12мг).

1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,43 (1H, s); 7,82 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,43 (1H, d), 6,89 (1H, d), 4,85 (1H, s), 3,70 (1H, s), 3,54 (1H, dd), 3,35 (1H, d), 2,97 (1H, d), 2,83 (1H, d), 2,36-2,27 (2H, m), 1,92-1,59 (8H, m), 1,34-0,99 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 399/401 ($M+H^+$), точка плавл. 120°C з розкл.

Приклад 14

Дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[(3R)-3-піролідиніламіно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду



З перемішуванням до розчину N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду (Приклад 1(а)) (200мг) і броміду тетра-бутиламонію (750мг) у N-метилпіролідиноні (2мл) додають 1-(фенілметил)-(3R)-3-піролідинамін (1г). Суміш нагрівають при 130°C 72 год., потім охолоджують до кімнатної температури і розподіляють між водою і етилацетатом. Водний шар екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні екстракти концентрують і залишок очищують (SiO_2 , метанол/ДХМ 7:93 як елюент), отримуючи коричневе масло, яке містить N-[6-хлор-2-[(3R)-1-(фенілметил)-3-піролідиніл]аміно]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід. Масло розчиняють у дихлоретані (2мл), додають 1-хлоретилхлорформат (0,03мл) і реакційну суміш нагрівають під зворотним холодильником 6 год. Суміш залишають охолонути і випарюють до сухості. Залишок розчиняють у метанолі і нагрівають під зворотним холодильником 2 год. Розчин охолоджують, фільтрують через гідрокарбонат натрію і концентрують. Очищення хроматографією (SiO_2 , розчин ДХМ:метанол:гідроксид амонію 80:20:1 як

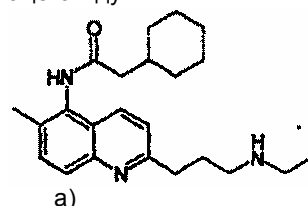
елюент) і потім ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водний ацетат амонію/ацетонітрил) дає продукт, який перетворюють у його гідрохлоридну сіль обробкою гідрохлорною кислотою (4М у 1,4-діоксані) і рекристалізують (метанол/етилацетат), отримуючи зазначений продукт (18мг).

1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,62 (1H, s), 9,36 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,87-7,76 (1H, m), 7,66 (1H, d), 7,03 (1H, d), 4,86 (1H, s), 3,66-3,17 (6H, m), 2,40-2,27 (2H, m), 2,12-2,00 (1H, m), 1,93-1,57 (5H, m), 1,43-0,98 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 387/389 ($M+H^+$), точка плавл. 193 - 198°C.

Приклад 15

Дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[3-(етиламіно)пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду



а) N-(2-хлор-6-метил-5-хінолініл)циклогексанацетамід

До розчину циклогексанацетилхлориду (приготовленого, як це описано у Journal of the American Chemical Society, 1947, 69, 179) (350мг) і триетиламіну (1мл) у ДХМ (5мл) при 0°C. Суміш доводять до кімнатної температури і перемішують протягом ночі, потім вливають у насичений розчин бікарбонату натрію і екстрагують ДХМ (3x20мл). Об'єднані органічні екстракти сушать, фільтрують і випарюють, отримуючи бажану сполуку.

MS: APCI (+ve) 317/319 ($M+H^+$).

б) 1,1-диметилетиловий естер етил-(2-пропеніл)-карбамової кислоти

Гідрид натрію (60%, 0,25г) додають до трет-бутил-алілкарбонату (1,0г) у безводному N-метилпіролідиноні (4мл) і потім етильодид (1,6мл). Сирий продукт очищують хроматографією (SiO_2 , ізогексан/етилацетат 19:1 як елюент) і отримують бажану сполуку (0,53г) як безбарвне масло.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 5,78 (1H, m); 5,12 (2H, m); 3,80 (2H, s); 3,22 (2H, d); 1,46 (9H, s); 1,08 (3H, t).

с) 1,1-диметилетиловий естер [3-[5-(циклогексилацетил)аміно]-6-метил-2-хінолініл]-пропіл]етил-карбамової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 1(б), використовуючи N-(2-хлор-6-метил-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 25 (а)) (400мг) і 1,1-диметилетиловий естер етил-(2-пропеніл)-карбамової кислоти (Приклад 15 (б)) (277мг). Очищення (SiO_2 , етилацетат/ізогексан 20:80 як елюент) дає бажану сполуку (260мг).

MS: APCI (+ve) 468 ($M+H^+$).

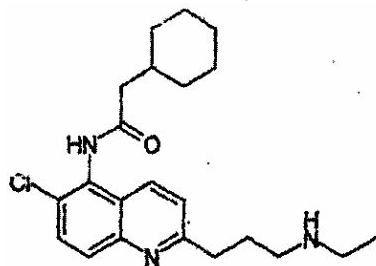
д) дигідрохлорид N-[2-[3-(етиламіно)пропіл]-6-метил-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду

Приготовляють, як у Прикладі 1(с), використовуючи 1,1-диметилетиловий естер [3-[5-(циклогексилацетил)аміно]-6-метил-2-хінолініл]пропіл]етил-карбамової кислоти (Приклад 15 (с)) (250мг), і отримують зазначену сполуку (260мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,70 (1H, s), 8,86 (2H, s), 8,38 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, d), 3,18 (2H, t), 3,05-2,90 (4H, m), 2,47-2,39 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,21 (2H, quint), 1,93-1,59 (6H, m), 1,39-1,06 (8H, m).

MS: APCI (+ve) 368 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл 231-234°C.

Приклад 16
Дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[3-(етиламіно)пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду

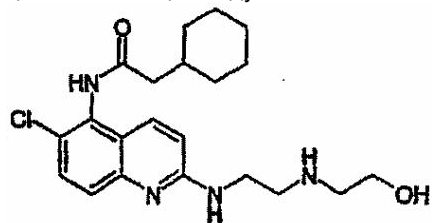


Приготовляють, як у Прикладі 15, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1(a)) (500мг) і 1,1-диметилетіловий естер етил-(2-пропеніл)-карбамової кислоти (330мг). Рекристалізація (метанол/етилацетат) дає зазначену сполуку як тверду речовину (195мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 10,18 (1H, s), 8,92 (2H, s), 8,37 (1H, d), 8,08 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,73 (1H, d), 3,21-3,09 (2H, m), 3,03-2,85 (4H, m), 2,39 (2H, d), 2,17 (2H, quint), 1,94-1,55 (6H, m), 1,35-0,99 (8H, m).

MS: APCI (+ve) 388390 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 152 - 155°C.

Приклад 17
Дигідрохлорид N-[6-хлор-2-[[2-[(2-гідроксиетил)аміно]етил]аміно]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду



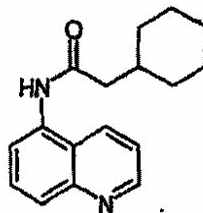
З перемішуванням до розчину N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду (Приклад 1(a)) (170мг) і карбонату калію (350мг) у N-метилпіролідіноні (4мл) додають 2-[[2-аміноетил]аміно]-етанол (500мкл). Суміш нагрівають при 120°C протягом 5год., після чого охолоджують і вливають у воду. Отриману тверду речовину ізолюють фільтруванням, сушать і суспендують у ДХМ (5мл). Суспензію обробляють ди-трет-бутилдикарбонатом (220мг) і триетиламіном (200мг) і перемішують 2год. Суміш вливають у воду і екстрагують ДХМ (3x20мл). Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують і концентрують. Очищення (SiO_2 , метанол/ДХМ 2,5:97,5 як елюент) дає бажаний ізомер, який потім розчиняють у ДХМ (5мл) і метанолі (0,5мл) і обробляють гідрохлорною кислотою у 1,4-діоксані (4М, 1мл) протягом 1год. Отриману суспензію випарюють до сухості і

рекристалізують з метан/етилацетату, отримуючи зазначену сполуку як безбарвну тверду речовину (65мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO/ D_2O) δ 8,04 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,16 (1H, d), 3,91 (2H, t), 3,75-3,65 (2H, m), 3,32 (2H, t), 3,11 (2H, t), 2,37 (2H, d), 1,90-1,60 (6H, m), 1,35-0,95 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 405/407 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 238 - 240°C.

Приклад 18
N-5-хінолініл-циклогексанацетамід

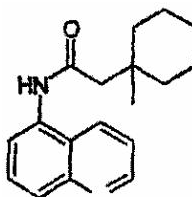


З перемішуванням до розчину циклогексаноцетової кислоти (250мг) у ДХМ (5мл) при 0°C під нітрогеном додають N,N-диметилформамід (2 краплі) і оксалілхлорид (1мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1год., потім випарюють до сухості і розчиняють у ДХМ (3мл). Розчин охолоджують до 0°C і краплями додають суміш 5-хінолінаміну (200мг) і триетиламіну (1мл) у ДХМ (2мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1год., потім вливають у насичений водний NaHCO_3 (20мл). Суміш екстрагують ДХМ (3x10мл) і об'єднані екстракти сушать, фільтрують і випарюють. Очищення (SiO_2 , етилацетат/ізогексан 3:2 як елюент) дає зазначену сполуку (30мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,97 (1H, s), 8,92 (1H, dd), 8,45 (1H, m), 7,85 (1H, m), 7,79-7,70 (2H, m), 7,57 (1H, dd), 2,37 (2H, d), 1,92-1,58 (6H, m), 1,35-0,95 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 269 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 183 - 184°C.

Приклад 19
1-метил-N-5-хінолініл-циклогексанацетамід

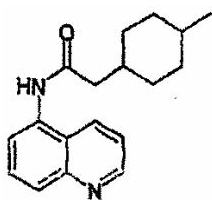


Приготовляють, як у Прикладі 18, використовуючи 5-хінолінамін (230мг) і 1-метилциклогексаноцетову кислоту (250мг). Очищення (SiO_2 , метанол:ДХМ 1:9 як елюент) і потім рекристалізація з метанол/етилацетату дають зазначену сполуку як безбарвну тверду речовину (80мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,93 (1H, s), 8,91 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,78-7,70 (2H, m), 7,57 (1H, dd), 2,41 (2H, s), 1,60-1,30 (10H, m), 1,10 (3H, s).

MS: APCI (+ve) 283 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 133 - 135°C.

Приклад 20
4-метил-N-5-хінолініл-циклогексанацетамід



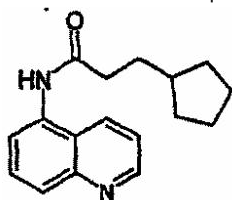
Приготовляють, як у Прикладі 18, використовуючи 5-хінолінамін (250мг) і 4-метилциклогексаної кислоту (270мг). Очищення (ВЕРХ, Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота/ацетонітрил) і потім рекристалізація з метанол/етилацетату дають зазначену сполуку як безбарвну тверду речовину (84мг).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 9,97 (1H, m), 8,80 (1H, dd), 8,44 (1H, d), 7,85 (1H, m), 7,80-7,68 (2H, m), 7,57 (1H, ddd), 2,50-2,35 (2H, m), 1,85-1,20 (5H, m), 1,17-0,90 (4H, m), 0,87 (3H, d).

MS: APCI (+ve) 283(M+H⁺), точка плавл. 181 - 183°C.

Приклад 21

N-5-хінолініл-циклопентанпропанамід



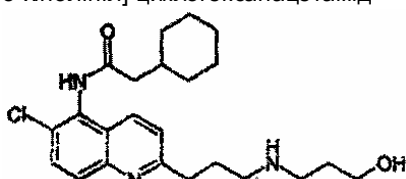
Приготовляють, як у Прикладі 18, використовуючи 5-хінолінамін (250мг) і циклопентанпропанову кислоту (270мг). Очищення (ВЕРХ, Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота/ацетонітрил) і потім рекристалізація з метанол/етилацетату дають зазначену сполуку як безбарвну тверду речовину (112мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆ DMSO) δ 10,13 (1H, s), 9,05 (1H, dd), 8,71 (1H, d), 7,94-7,82 (3H, m), 7,74 (1H, dd), 2,53 (2H, m), 1,90-1,45 (9H, m), 1,15 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 269 (M+H⁺).

Приклад 22

N-[6-хлор-2-[3-[(3-гідроксипропіл)аміно]пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



а) 1,1-диметилетиловий естер [3-[[[1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]пропіл]-2-пропеніл-карбамової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 15(b), використовуючи (2-бромпропокси)-трет-бутилдиметилсилан.

MS: APCI (+ve) 230 ((M-boc)+H⁺).

б) N-[6-хлор-2-[3-[(3-гідроксипропіл)аміно]пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Приготовляють, як у Прикладі 1(b)/(c), використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1(a)) (130мг) і 1,1-диметилетиловий естер [3-[[[1,1-

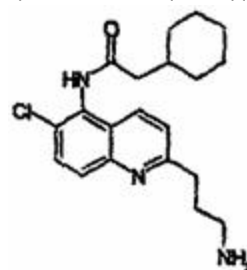
диметилетил)диметилсиліл]окси]пропіл]-2-пропеніл-карбамової кислоти (Приклад 22(a)) (152мг). Очищення (SiO₂, метанол:ДХМ 1:9 як елюент) дає зазначену сполуку як безбарвну тверду речовину (21мг).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 8,12 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,44 (1H, d), 3,60 (2H, t), 3,05-3,01 (6H, m), 2,36 (2H, d), 2,15-2,09 (2H, m), 1,34-1,78 (4H, m), 1,69 (2H, d), 1,62 (1H, d), 1,32-1,02 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 418/420 (M+H⁺), точка плавл. 159 - 163°C.

Приклад 23

N-[2-{3-амінопропіл}-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,



а) диметилетиловий естер [3-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-пропіл]-карбамової кислоти

До 1,1-диметилетилового естеру 2-пропеніл-карбамової кислоти під нітрогеном додають 9-борабіцикло[3,3,1]нонан (0,5М у ТГФ, 7,1мл) і суміш витримують під зворотним холодильником протягом 2год. Реакційну суміш залишають охолонути до кімнатної температури і додають фосфат калію (1,02г) у воді (1,8мл). Отриману суміш перемішують 15хвил. і додають N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (приготовлений, як описано у Прикладі 1(a)) (0,5г) і потім тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (17мг) у ДМФ (2,8мл). Реакційну суміш нагрівають при 70°C під нітрогеном протягом 4год. До охолодженого розчину додають розсіл (30мл) і суміш екстрагують етилацетатом (3x30мл). Об'єднану органіку сушать, фільтрують і концентрують, отримуючи бажану сполуку (0,9г).

MS: APCI (-ve) 458 (M-H⁺).

б) N-[2-(3-амінопропіл)-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Трифлуороцтову кислоту (5мл) додають до розчину 1,1-диметилетилового естеру [3-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]пропіл]-карбамової

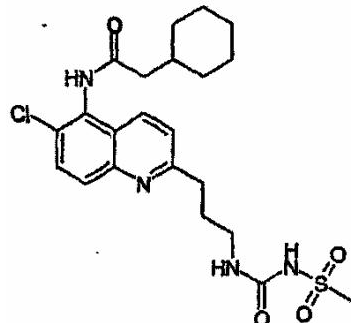
кислоти (Приклад 23(a)) (0,9г) у ДХМ (15мл). Після 2-годинного перемішування розчинник видаляють під зниженим тиском і отриманий залишок очищують (картридж Varian C18 з ДХМ як елюентом). Подальше очищення (картридж Varian SCX з метанолом (100мл) і потім 10% аміаку у метанолі (100мл) як елюентом) дає зазначену сполуку (300мг).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 8,21 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,54 (1H, d), 3,04 (2H, t), 2,83 (2H, t), 2,46 (2H, d), 2,04 (2H, quint), 1,99-1,89 (3H, S), 1,83-1,76 (2H, m), 1,75-1,68 (1H, m), 1,43-1,22 (3H, m), 1,21-1,09 (2H, m).

MS: APCI(+ve) 360($M+H^+$), точка плавл. 121-130°C.

Приклад 24

N-[6-хлор-2-[3-[[[(метилсульфоніл)аміно]карбоніл]аміно]пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



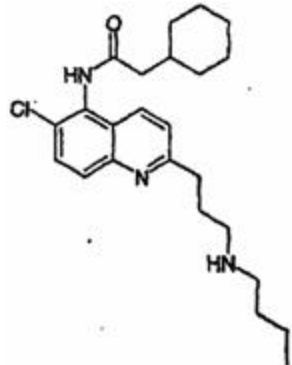
З перемішуванням до розчину паранітрофенілхлороформату (0,050г) у ДХМ додають диметиламінопіридин (0,031г), суміш перемішують під нітрогеном 5хв. і потім додають триетиламін (0,035мл) і метансульфонамід (0,024г). Реакційну суміш перемішують 1год. і потім додають N-(2-(3-амінопропіл)-6-хлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 23 (b)) (0,080г) і суміш перемішують 1год. під нітрогеном. Розчинник видаляють під зниженим тиском і залишок очищують (картридж MAX Waters, з метанолом (30мл) і 10% оцтовою кислотою у метанолі (50мл) як елюентом). Видалення розчинника дає зазначену сполуку (0,020г).

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 8,31 (1H, d), 7,67 (2H, s), 7,42 (1H, d), 3,19 (2H, q), 2,99-2,92 (5H, m), 2,37-2,31 (2H, m), 2,02-1,88 (4H, m), 1,81-1,74 (2H, m), 1,73-2,66 (1H, m), 1,41-1,20 (4H, m), 1,20-1,06 (2H, m).

MS: APCI (-ve) 479 ($M-H^+$), точка плавл. 151 – 152°C.

Приклад 25

Дигідрохлорид N-[2-[3-(бутиламіно)пропіл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду



Розчин N-[2-(3-амінопропіл)-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетаміде (0,2г) (Приклад 23), оцтової кислоти (1 крапля) і бутанолу (0,074мл) у ТГФ вносять у 10мл колбу і нагрівають при 10°C протягом 30хв. у мікрохвильовій печі. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають триацетоксиборгідрид натрію (0,236г) і суміш перемішують 12год. Розчинник видаляють і залишок вносять у диметилсульфоксид (3мл). Залишок очищують ВЕРХ (колонка

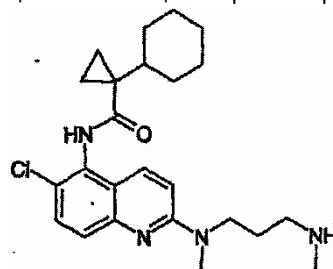
Waters Symmetry з 25% - 95% ацетонітрилу у 0,1% водній трифлуороцтовій кислоті). Подальше очищення (SiO_2 , аміак:метанол: ДХМ, 1:4:95 як елюент) і потім видалення розчинника і перетворення у гідрохлоридну сіль 4М гідрогенхлоридом у 2,4-діоксані (5мл) дають зазначений продукт (0,021г).

1H ЯМР (400МГц, d_6 DMSO) δ 10,08 (1H, s), 8,73 (2H, s), 8,25 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,63 (1H, d), 3,08 (2H, t), 3,03-2,94 (2H, m), 2,93-2,84 (2H, m), 2,38 (2H, d), 2,16 (2H, quintet), 1,90-1,77 (3H, m), 1,76-1,68 (2H, m), 1,67-1,54 (3H, m), 1,38-1,14 (6H, m), 1,13-1,0° (2H, m), 0,89 (3H, t).

MS: APCI (+ve) 416 ($M+H^+$), точка плавл. 219 – 221°C.

Приклад 26

Гідрохлорид N-[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-1-циклогексил-циклопропанкарбоксаміду



а) 1-циклогексил циклопропан-карбонова кислота

До 1-фенілциклопропан-карбонової кислоти (0,50°г) в оцтовій кислоті (2мл) додають каталізатор Адамса (0,050г) в етанолі (0,3мл). Реакційну суміш залишають перемішуватись протягом 48год. при 5бар під гідрогеном. Реакційну суміш фільтрують, промивають етанолом (10мл) і водою (10мл). Отриману тверду речовину збирають фільтруванням і промивають водою (10мл), отримуючи бажану сполуку (0,3г).

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,77-1,71 (2H, m), 1,68-1,62 (3H, m), 1,43-1,12 (6H, m), 1,07 (2H, q), 0,73 (2H, q).

MS: APCI (-ve) 167 ($M-H^+$).

б) 1-циотогексил-N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклопропанкарбоксамід.

Приготовляють як у Прикладі 1(а), використовуючи 2,6-дихлор-5-хінолінамін (приготовлений, як описано у Прикладі 1(d)) (0,3г) і 1-циклогексил-циклопропан-карбонову кислоту (Приклад 26(а)) (0,28г) при 10°C протягом 15год. Очищення хроматографією (SiO_2 , ДХМ як елюент) дає бажану сполуку (0,26г).

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 8,15 (1H, d), 1,31 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,59 (1H, d), 1,95-1,88 (2H, m), 1,87-1,75 (2H, m), 1,74-1,68 (1H, m), 1,42-1,17 (6H, m), 1,14 (2H, dd), 0,89 (2H, dd).

MS: APCI (-ve) 361($M-H^+$), точка плавл. 215 – 218°C.

с) У 10мл колбу вносять 1-циклогексил-N-(2,6-дихлор-5-хінолініл) циклопропан-карбоксамід (Приклад 26(b)) (0,13г), N,N'-диметил-1,3-пропандіамін (0,13мл) і ацетонітрил (3мл). Колбу герметизують і гріють при 10°C у мікрохвильовій печі 20хв. і потім ще 30хв. при 110°C. Після охолодження розчинник видаляють під зниженим тиском, дода-

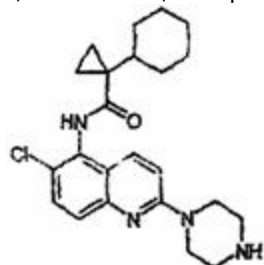
ють насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (30мл) і суміш екстрагують ДХМ (3×50мл). Об'єднану органіку промивають водою (50мл) і розсолом (50мл), потім сушать, фільтрують і концентрують. Очищення (картридж Varian SCX, елюент метанол і 10% аміаку у метанолі) дає сирий продукт, який потім очищують хроматографією (SiO₂, аміак/метанол/ДХМ 1:2,5:96,5 як елюент). Продукт перетворюють у гідрохлоридну сіль розчиненням у ДХМ і обробкою 4М гідрохлоридом у 1,4 діоксані (5мл). Видалення летких компонентів і рекристалізація з метанол/ацетонітрилу дає зазначену сполуку (0,075г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆ DMSO) δ 8,03 (1H, d), 7,94 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,47 (1H, d), 3,86 (2H, t), 3,38 (3H, s), 3,06 (2H, t), 2,65 (3H, s), 2,06 (2H, quint), 1,80 (2H, d), 1,76-1,65 (2H, m), 1,62 (2H, d), 1,33-1,19 (3H, m), 1,18-1,06 (2H, m), 1,04 (2H, dd), 0,82 (2H, dd).

MS: APCI (+ve) 428 (M+H⁺), точка плавл. 215 – 218°C.

Приклад 27

N-[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-1-циклогексил-циклопропан-карбоксамід



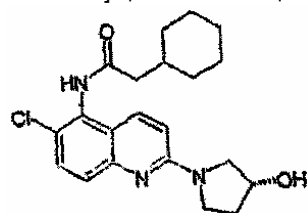
У 10мл колбу вносять 1-циклогексил-N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-4ІКЛолпропанкарбоксамід (Приклад 26 (b)) (0,13г), піперазин (0,091г) і ацетонітрил (3мл). Колбу герметизують і нагрівають у мікрохвильовій печі при 110°C 40хвил. Розчинник видаляють з охолодженої реакції і залишок вносять у ДХМ і очищують (SiO₂, аміак: метанол: ДХМ 1:2:97 як елюент). Розчинник видаляють з об'єднаних фракцій і продукт рекристалізують з етанолу, отримуючи зазначену сполуку (0,050г).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,77 (1H, d), 7,48 (2H, d), 7,12 (1H, d), 3,63 (4H, t), 2,83 (4H, t), 1,85-1,78 (2H, m), 1,76-1,69 (2H, m), 1,66-1,58 (2H, m), 1,31-1,04 (5H, m), 1,00 (2H, dd), 0,77-0,73 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 413 (M+H⁺), точка плавл. 219°C.

Приклад 28

N-[6-хлор-2-[(3R)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



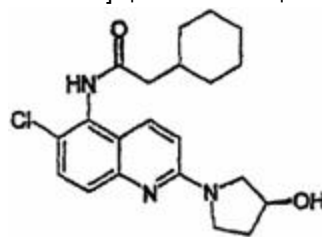
Приготовляють, як у Прикладі 27, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1(a)) (0,05г) і (3R)-3-піролідинол (0,052г), і отримують зазначену сполуку (0,01г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) б 9,76 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,51 (2H, dd), 6,95 (1H, d), 5,01-4,97 (1H, m), 4,42 (1H, s), 3,67-3,53 (3H, m), 3,52-3,42 (1H, m), 2,32 (2H, d), 2,09-1,98 (1H, m), 1,97-1,88 (1H, m), 1,87-1,77 (3H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,67-1,60 (1H, m), 1,33-1,12 (3H, m), 1,11-0,99 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 388 (M+H⁺), точка плавл. 226 – 227°C.

Приклад 29

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



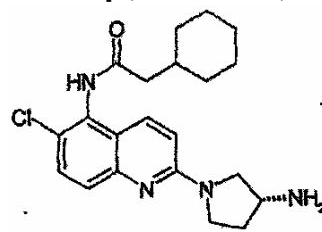
Приготовляють, як у Прикладі 27, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексан-ацетамід (Приклад 1(a)) (0,533г) і (3S)-3-піролідинол (0,365г), і отримують зазначену сполуку (0,48г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) б 9,76 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,47 (1H, d), 6,94 (1H, d), 5,02-4,96 (1H, m), 4,42 (1H, s), 3,69-3,53 (3H, m), 3,52-3,41 (1H, m), 2,32 (2H, d), 2,10-1,99 (1H, m), 1,98-1,88 (1H, m), 1,87-1,76 (3H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,67-1,60 (1H, m), 1,33-1,13 (3H, m), 1,12-0,99 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 387 (M+H⁺), точка плавл. 219 – 221°C.

Приклад 30

N-[2-[(3R)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



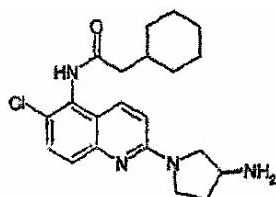
У 10мл колбу вносять N-2,6-дихлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 1(a)) (0,166г), (3R)-піролідинамін (0,127г), триетиламін (0,083мл) і ацетонітрил (5мл). Колбу герметизують і нагрівають у мікрохвильовій печі при 10°C 30хвил. Розчинник видаляють з охолодженої реакції і залишок вносять у ДХМ. Реакцію охолоджують до кімнатної температури і тверду речовину видаляють фільтруванням і очищують (картридж Varian SCX, елюент метанол і 10% аміаку у метанолі), отримуючи зазначену сполуку (0,102г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) б 9,75 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,46 (1H, d), 6,92 (1H, d), 3,70-3,48 (4H, m), 3,26-3,18 (1H, m), 2,32 (2H, d), 2,11-2,02 (1H, m), 1,89-1,60 (9H, m), 1,33-1,13 (3H, m), 1,11-0,97 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 387 (M+H⁺), точка плавл. 201 – 206°C.

Приклад 31

N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



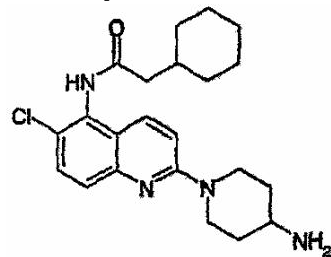
Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи N-(2,6-дихлоро-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1(а)) (0,166г) і (3S)-піролідинамін (0,127г), і отримують зазначену сполуку (0,113г).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,76 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,46 (1H, d), 6,93 (1H, d), 3,70-3,58 (3H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 3,28-3,21 (1H, t), 2,32 (2H, d), 2,14-2,04 (1H, m), 1,88-1,76 (4H, m), 1,76-1,67 (4H, m), 1,67-1,60 (1H, m), 1,32-1,11 (3H, m), 1,11-0,99 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 387 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 219 – 226°C.

Приклад 32

N-[2-(4-аміно-1-піперидиніл)-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,



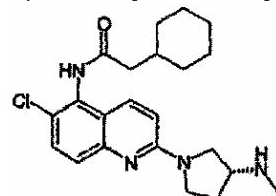
Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1(а)) (0,113г) і 4-піперидинамін (0,152мл), і отримують зазначену сполуку (0,109г).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,82 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,35 (1H, d), 4,57-4,49 (2H, m), 3,27-3,18 (2H, m), 3,08-2,99 (3H, m), 2,35-2,31 (2H, m), 1,97-1,90 (2H, m), 1,84-1,77 (4H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,67-1,61 (1H, m), 1,48-1,33 (3H, m), 1,32-1,15 (2H, s), 1,11-0,99 (1H, m).

MS: APCI (+ve) 401 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 333 – 334°C.

Приклад 33

N-[6-хлор-2-[(3R)-3-(метиламіно)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



а) N-[6-хлор-2-[(3S)-3-(метилсульфоніл)окси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

З перемішуванням до розчину N-[6-хлор-2-[(3S)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду (Приклад 29) (0,4г) у ДХМ додають метансульфонілхлорид (0,104мл) і триетиламін (0,215мл). Реакційну суміш перемішують 12год. під нітрогеном і потім очищають (картридж Varian Chem, насичений розчин гідрокарбонату

натрію і ДХМ як елюент) і отримують бажану сполуку (0,45г).

MS: APCI (+ve) 466 ($\text{M}+\text{H}^+$).

б) N-[6-хлор-2-[(3R)-3-(метиламіно)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-5-циклогексанацетамід

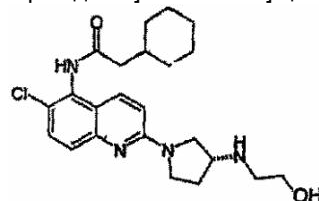
У 10мл колбу вносять N-(6-хлор-2-[(3S)-3-[(метилсульфоніл)окси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 33(а)) (225мг) і 8М метиламін в етанолі (6мл). Колбу герметизують і нагрівають у мікрохвильовій печі при 80°C 120хв. Розчинник видаляють у вакуумі і очищають (SiO_2 , аміак:метанол: ДХМ, 1:2:97 як елюент), отримуючи зазначену сполуку (0,033г).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,75 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,46 (1H, d), 6,93 (1H, d), 3,69-3,63 (1H, m), 3,63-3,48 (2H, m), 3,36-3,23 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,14-2,04 (1H, m), 1,89-1,75 (4H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,67-1,59 (1H, m), 1,32-1,12 (3H, m), 1,11-0,97 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 401 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 169°C.

Приклад 34

N-[6-хлор-2-[(3R)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



Приготовляють, як у прикладі 33(б), використовуючи

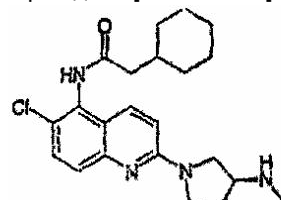
N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(метилсульфоніл)окси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 33(а)) (0,225г) і етаноламін (2мл), і отримують зазначену сполуку (0,052г).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,75 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,46 (1H, d), 6,93 (1H, d), 3,72-3,66 (1H, m), 3,66-3,57 (1H, m), 3,57-3,49 (1H, m), 3,48-3,44 (2H, m), 3,42-3,36 (2H, m), 2,69-2,59 (2H, m), 2,32 (2H, d), 2,16-2,07 (1H, m), 1,88-1,76 (4H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,67-1,60 (1H, m), 1,33-1,13 (3H, m), 1,10-0,99 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 431 ($\text{M}+\text{H}^+$), точка плавл. 197 – 199°C.

Приклад 35

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-(метиламіно)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



а) N-[6-хлор-2-[(3R)-3-[(метилсульфоніл)окси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Приготовляють, як у Прикладі 33(а), використовуючи N-[6-хлор-2-[(3R)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 28)) (0,46г) і метансульфонілхлорид (0,183мл).

MS: APCI (+ve) 466 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) N-[6-хлор-2-[(3S)-3-(метиламіно)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

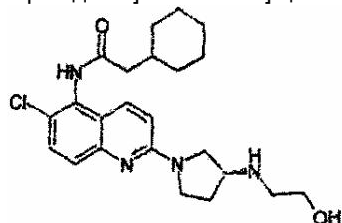
Приготовляють, як у Прикладі 33(а), використовуючи N-[6-хлор-2-[(3R)-3-[(метилсульфоніл)окси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 35(а)) (0,2г) і 8М метиламін в етанолі (3мл), і отримують зазначену сполуку (0,063г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆ DMSO) δ 9,75 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,46 (1H, d), 6,93 (1H, d), 3,66 (1H, dd), 3,63-3,48 (2H, m), 3,3-3,22 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,15-2,04 (1H, m), 1,88-1,76 (4H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,67-1,60 (1H, m), 1,32-1,12 (3H, m), 1,10-0,99 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 401 (M+H⁺), точка плавл. 164 - 165°C.

Приклад 36

N-[6-(хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл)-циклогексанацетамід



Приготовляють, як у Прикладі 33(б), використовуючи

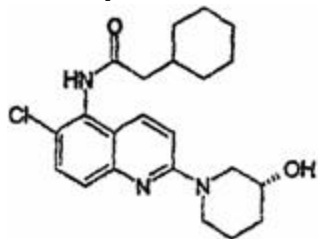
N-[6-хлор-2-[(3R)-3-[(метилсульфоніл)окси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 35(а)) (0,2г) і етанолі (0,8мл), і отримують зазначену сполуку (0,068г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,75 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,46 (1H, d), 6,93 (1H, d), 4,48 (1H, t), 3,72-3,57 (2H, m), 3,56-3,49 (1H, m), 3,49-3,36 (4H, m), 2,68-2,62 (2H, m), 2,32 (2H, d), 2,17-2,07 (1H, m), 1,87-1,77 (4H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,67-1,60 (1H, m), 1,33-1,12 (3H, m), 1,10-0,98 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 431 (M+H⁺), точка плавл. 194-196°C.

Приклад 37

N-[6-хлор-2-[(3R)-3-гідрокси-2-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,



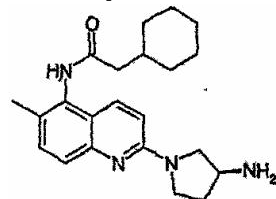
N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1(а)) (1г), (3R)-3-піперидинол-гідрохлорид (0,424г) і триетиламін (1,2мл) вносять у 10мл мікрохвильову колбу і додають ацетонітрил (3мл). Колбу герметизують і нагрівають при 120°C в однорежимній мікрохвильовій печі 45хв. Після охолодження тверду речовину кристалізують з реакційної суміші, фільтрують і промивають ацетонітрилом (10мл), отримуючи бажану сполуку (0,7г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,77 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,29 (1H, d), 4,89 (1H, s), 4,33 (1H, d), 4,12 (1H, d), 3,52 (1H, s), 3,21-3,11 (1H, m), 2,94 (1H, t), 2,32 (2H, d), 1,96-1,88 (1H, m), 1,87-1,75 (4H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,67-1,59 (1H, m), 1,50-1,38 (2H, m), 1,33-1,11 (3H, m), 1,10-0,98 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 402 (M+H⁺), точка плавл. 209 - 214°C.

Приклад 38

N-[2-[(3R)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-метил-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи

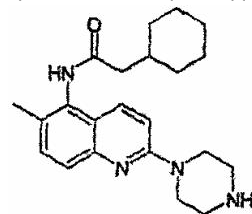
N-(2-хлор-6-метил-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 15(а)) (0,2г) і (3S)-3-піролідинамін (0,163г), який після рекристалізації з етанолу дає зазначену сполуку (0,159г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆ DMSO) δ 9,53 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,42-7,32 (2H, m), 6,83 (1H, d), 3,69-3,56 (3H, m), 3,55-3,40 (2H, m), 3,25-3,18 (1H, m), 2,31 (2H, d), 2,20(3H, s), 2,12-2,03 (1H, m), 1,88-1,60 (8H, m), 1,33-1,13 (3H, m), 1,11-0,98 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 367 (M+H⁺), точка плавл. 223-224°C.

Приклад 39

N-[6-метил-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



Приготовляють, як у Прикладі 2, використовуючи

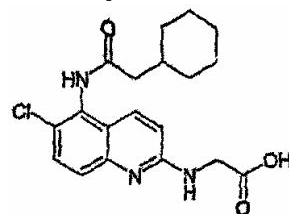
N-(2-хлор-6-метил-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 15(а)) (0,2г) і піперазин (0,163г). Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, отриману тверду речовину збирають фільтруванням і рекристалізують з метанолу, отримуючи зазначену сполуку (0,102г).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD/TFA) δ 8,35 (1H, d), 7,81 (2H, dd), 7,54 (1H, d), 4,25-4,14 (4H, m), 3,56-3,46 (4H, m), 2,46 (2H, d), 2,40(3H, s), 1,99 -1,67 (6H, m), 1,43-1,08 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 367 (M+H⁺).

Приклад 40

N-[6-хлор-5-[(циклогексилцетил)аміно]-2-хінолініл]-гліцин



а) 1,1-Диметилетиловий естер N-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-гліцину

Приготовляють, як у Прикладі 7(а), використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-5-циклогексанацетамід (Приклад 1(а)) (400мг) і гідрохлорид трет-бутилового естеру гліцину (1,5г), і отримують бажану сполуку (63мг).

MS: APCI (+ve) 432/434 (M+H⁺).

б) N-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-гліцин

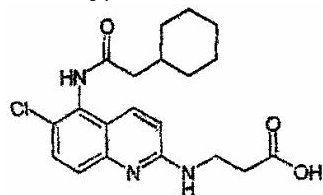
Приготовляють, як у Прикладі 7(б), використовуючи 1,1-диметилетиловий естер N-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-гліцину (Приклад 40(а)) (63мг) і трифлуороцтову кислоту (2мл). Очищення ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водний ацетат амонію/ацетонітрил) дає зазначений продукт (27мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,42 (1H, br s), 7,77 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,09 (1H, br s), 6,92 (1H, d), 4,08 (2H, br s), 2,31 (2H, br t), 1,91-1,59 (6H, m), 1,34-1,0° (5H, m).

MS: APCI (-ve) 374/376 (M-H⁺), точка плавл. 222 - 225°C з розкл.

Приклад 41

N-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-β-аланін



а) 1,1-диметилетиловий естер N-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-гліцину

Приготовляють, як у Прикладі 7(а), використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1 (а)) (400мг) і гідрохлорид трет-бутилового естеру β-аланіну (1,6г), і отримують бажану сполуку (150мг).

MS: APCI (+ve) 446/448 (M+H⁺).

б) N-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-β-аланін

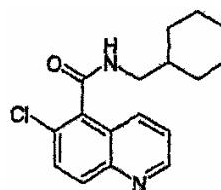
Приготовляють, як у Прикладі 7(б)), використовуючи 1,1-диметилетиловий естер N-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-гліцину (Приклад 41 (б)) (150мг) і трифлуороцтову кислоту (2мл). Очищення ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водний ацетат амонію/ацетонітрил) дає зазначений продукт (39мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 12,23 (1H, s), 9,73 (1H, br s), 7,71 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,27 (1H, t), 6,82 (1H, d), 3,59 (2H, td), 2,58 (2H, t), 2,31 (2H, d), 1,89-1,59 (6H, m), 0,97-1,33 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 388/390 (M+H⁺), точка плавл. 222 - 224°C.

Приклад 42

6-хлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксамід



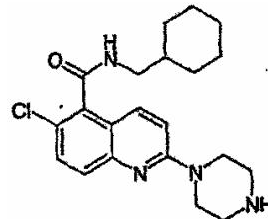
До розчину 5-бром-6-хлорхіноліну (приготовленого, як описано у [Journal Heterocyclic Chemistry, 1967, 4, 410]) (4,0г), циклогексанметиламіну (4,2мл) і триетиламіну (2,4мл) у N-метилпіролідіноні (40мл) додають дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (1,6г). Суміш нагрівають з перемішуванням при 100°C під тиском 6бар у монооксиді карбону протягом 18год., після чого охолоджують і фільтрують через діатомову землю, промиваючи метанолом. Об'єднану органіку концентрують, отримуючи залишок, який очищують (SiO₂, ізогексан:етилацетат:аміак у метанолі (7М) 49:49:2 як елюент) і отримують зазначену сполуку як тверду речовину (4,6г).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 8,97 (1H, dd), 8,75 (1H, t), 8,10 (1H, dd), 8,07 (1H, d), 7,82 (1H, ci), 7,65 (1H, dd), 3,21 (2H, dd), 1,50-1,36 (6H, m), 0,91-1,32 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 303/305 (M+H⁺), точка плавл. 193-194°C.

Приклад 43

Дигідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексил)метил)-2-(1-піперазиніл)-5-хінолінкарбоксаміду



а) 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксамід

До розчину 6-хлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксаміду (Приклад 42) (1,0г) додають суміш водного пероксиду гідрогену (5мл, 27%) і льодяної оцтової кислоти (8мл) протягом 10хвил.. Суміш нафівують з перемішуванням при 65°C 3год., після чого охолоджують до кімнатної температури і розподіляють між ДХМ і водою. Органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивають водою і насиченим бікарбонатом натрію, потім сушать, фільтрують і випарюють, отримуючи залишок, до якого протягом 10хвил. додають фосфорний оксихлорид (5мл). Суміш нагрівають з перемішуванням при 120°C під нітрогеном протягом 3год., після чого охолоджують до кімнатної температури і легкі компоненти видаляють у вакуумі, отримуючи залишок, який розподіляють між ДХМ і водою. Органічний шар відокремлюють, водний шар екстрагують ДХМ і об'єднані органічні екстракти промивають водним насиченим бікарбонатом натрію, потім сушать, фільтрують і випарюють, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (0,90г).

MS: APCI (+ve) 337/339 (M+H⁺).

b) дигідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексил)метил-2-(1-піперазиніл)-5-хінолінкарбоксаміду

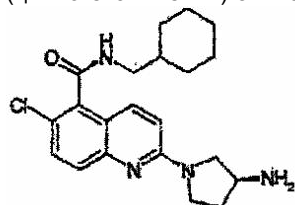
З перемішуванням розчин 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксаміду (Приклад 43 (а)) (200мг) і піперазину (160мг) в ацетонітрилі (2мл) нагрівають при 80°C у мікрохвильовій печі CEM Discover протягом 1 год., після чого охолоджують до кімнатної температури і концентрують. Залишок очищають (смола Waters SCX, аміак у метанолі (7М) як елюент) і отриманий продукт перетворюють у його дигідрохлоридну сіль обробкою гідрохлорною кислотою (4М у 1,4-діоксані). Рекристалізація (метанол/етилацетат) дає зазначену сполуку як тверду речовину (110мг).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 9,35 (1H, br s), 8,72 (1H, t), 7,87 (1H, d), 7,75 (1H, br d), 7,65 (1H, d), 7,46 (1H, d), 4,00 (4H, brs), 3,23-3,19 (6H, m), 1,81-1,65 (6H, m), 1,24-0,92 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 387/389 (M+H⁺), точка плавл. 305 - 306°C.

Приклад 44

2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід



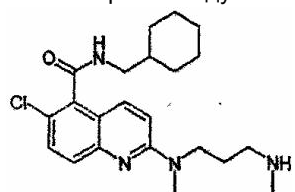
З перемішуванням суспензію 2,8-дихлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксаміду (Приклад 43(а)) (500мг) і (3S)-3-піролідинаміну (0,60мл) в ацетонітрилі (3мл) нафівують при 100°C у мікрохвильовій печі протягом 40хвил., після чого охолоджують до кімнатної температури і концентрують. Очищення хроматографією (SiO₂, ДХМ:метанол:аміак у метанолі (7М) 95:5:0,5 як елюент) і рекристалізація (ацетонітрил) дають зазначену сполуку як тверду речовину (280мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO, 90°C) δ 8,26 (1H, br s), 7,74 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,44 (1H, d), 6,90 (1H, d), 3,72-3,59 (3H, ш), 3,58-3,49 (1H, m), 3,26-3,16 (3H, m), 2,15-2,06 (1H, m), 1,83-1,56 (7H, m), 1,30-1,12 (3H, m), 1,08-0,96 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 387/389 (M+H⁺).

Приклад 45

Дигідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]-аміно]-5-хінолінкарбоксаміду



З перемішуванням суспензію 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксаміду (Приклад 43(а)) (250мг) і N,N'-диметил-1,3-пропандіаміну (0,80мл) в ацетонітрилі (3мл) нагрівають при 10°C у мікрохвильовій печі протягом 2 год., після чого охолоджують до кімнатної температури і концентрують. Залишок очищають рекри-

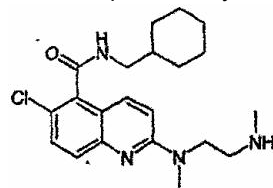
сталізацією (метанол:етилацетат) і отриманий продукт перетворюють у його дигідрохлоридну сіль обробкою гідрохлорною кислотою (4М у 1,4-діоксані). Рекристалізація (метанол/етилацетат) дає зазначену сполуку як тверду речовину (110мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO, 90°C) δ 9,09 (2H, br), 8,44 (1H, brs), 8,07 (1H, br), 7,88 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,39 (1H, d), 3,90 (2H, t), 3,30 (3H, s), 3,22-3,19 (2H, m), 3,01-2,92 (2H, m), 2,55-2,50 (3H, m), 2,08-2,0° (2H, quint), 1,83-1,54 (6H, m), 1,31-0,97 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 403/405 (M+H⁺).

Приклад 46

Дигідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[метил[2-(метиламіно)етил]аміно]-5-хінолінкарбоксаміду



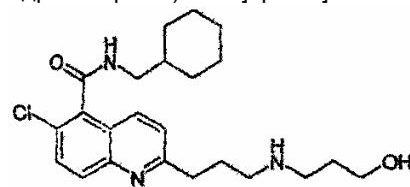
З перемішуванням суспензію 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксаміду (Приклад 43 (а)) (200мг) і N,N'-диметил-2-етандіаміну (0,30мл) в ацетонітрилі (2мл) нагрівають при 10°C у мікрохвильовій печі протягом 90хвил., після чого охолоджують до кімнатної температури і концентрують. Очищення (SiO₂, ДХМ: метанол:аміак у метанолі (7М) 95:5:0,5), перетворення у дигідрохлоридну сіль обробкою гідрохлорною кислотою (4М у 1,4-діоксані) і рекристалізація (метанол/етилацетат) дають зазначену сполуку як тверду речовину (160мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO, 90°C) δ 9,23 (2H, br), 8,42 (1H, br), 7,95 (1H, br d), 7,38 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,39 (1H, d), 4,09 (2H, t), 3,28 (3H, s), 3,22-3,19 (4H, m), 2,59 (3H, s), 1,83-1,55 (6H, m), 1,31-0,96 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 389/391 (M+H⁺).

Приклад 47

6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[3-[(3-гідроксипропіл)аміно]пропіл]-5-хінолінкарбоксамід



а) 1,1-диметиловий естер [3-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-пропіл]]3-[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]пропіл]-карбамової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 1(b), використовуючи 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксамід (Приклад 43 (а)) (300мг) і 1,1-диметилетилловий естер [3-[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]пропіл]2-пропеніл-карбамової кислоти Приклад 22(а)) (600мг). Очищення (SiO₂, метанол: ДХМ 1:9) дає зазначену сполуку як безбарвне масло (510мг).

MS: APCI(+ve) 633/635 (M+H⁺).

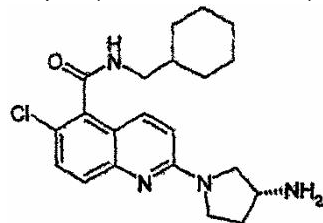
б) 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[3-[(3-гідроксипропіл)аміно]пропіл]-5-хінолін-карбоксамід HCl у 1,4-діоксані (4М, 3мл) додають до 1,1-диметилового естеру 3-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]пропіл][3-[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]-окси]пропіл]-карбамової кислоти (Приклад 47(а)) (500мг) і суміш перемішують 4год. при кімнатній температурі і потім концентрують. Очищення (SiO₂, ДХМ: метанол:аміак у метанолі (7М) 97:3:0,5) і рекристалізація (метанол/етилацетат) дають зазначену сполуку як тверду речовину (90мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,72 (1H, t), 8,72 (1H, t), 7,97 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,56 (1H, d), 3,46 (2H, t), 3,22-3,18 (2H, m), 2,97 (2H, t), 2,68-2,62 (4H, m), 1,93 (2H, quin), 1,83-1,67 (4H, m), 1,66-1,53 (4H, m), 1,29-0,93 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 418/420 (M+H⁺).

Приклад 48

Дигідрохлорид 2-[(3R)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксаміду



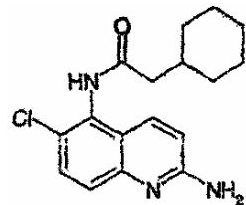
З перемішуванням суспензію 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксаміду (Приклад 43(а)) (200мг) і (3R)-3-піролідинаміну (0,20мл) в ацетонітрилі (2мл) нагрівають при 100°C у мікрохвильовій печі протягом 1год., після чого охолоджують до кімнатної температури і концентрують. Залишок очищають хроматографією (SiO₂, ДХМ:метанол:аміак у метанолі (7М) (95:5:1), потім ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота/ацетонітрил). Перетворення у дигідрохлоридну сіль обробкою гідрохлорною кислотою (4М у 1,4-діоксані) і потім рекристалізація (метанол/етилацетат) дає зазначену сполуку як тверду речовину (46мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO, 90°C) δ 8,70-8,29 (3H, m), 8,04 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,18 (1H, d), 4,07-3,87 (4H, m), 3,85-3,75 (1H, m), 3,24-3,18 (2H, m), 2,46-2,35 (1H, m), 2,33-2,23 (1H, m), 1,85-1,54 (6H, m), 1,33-0,95 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 387/389 (M+H⁺).

Приклад 49

Трифлуорацетат N-(2-аміно-6-хлор-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду



З перемішуванням суспензію N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду (Приклад 1 (а)) (200мг) і броміду тетрабутиламонію (20мг) у гідроксиді амонію (28% NH₃ у воді) (1,0мл) нагрівають

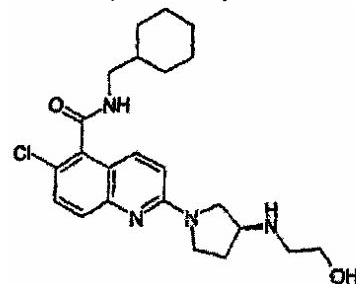
при 180°C у мікрохвильовій печі 3год., після чого охолоджують до кімнатної температури і концентрують. Очищення ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота/ ацетонітрил) дає зазначену сполуку як тверду речовину (44мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO, 90°C) δ 10,03 (2H, s), 8,60 (1H, br), 8,10 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,10 (1H, d), 2,35 (2H, d), 1,88-1,57 (6H, m), 1,31-0,97 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 318/320 (M+H⁺).

Приклад 50

Гідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)-аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолінкарбоксаміду



а) 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-етил]аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолінкарбоксамід

Суспензію 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолін-карбоксаміду (Приклад 44) (0,16г) і активовані 3А молекулярні сита (0,16г) у безводному дегазованому ДХМ (7мл) обробляють трет-бутилдиметилсилілокси)ацетальдегідом (0,078мл). і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі 6год. До суміші додають триацетоксиборгидрид натрію (0,17г) і перемішування продовжують ще 16год. Реакційну суміш фільтрують і концентрують до сухості. Очищення (SiO₂, етилацетат:ізогексан 4:1 як елюент) дає бажану сполуку (0,17г).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO, 120°C) δ 8,05 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,42 (1H, d), 6,89 (1H, d), 3,66 (2H, t), 3,76-3,42 (3H, m), 3,33-3,27 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,72 (2H, t), 2,19-2,08 (1H, m), 1,91-1,58 (8H, m), 1,33-0,98 (5H, m), 0,88 (9H, s), 0,05 (6H, s).

б) гідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)-аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолінкарбоксаміду

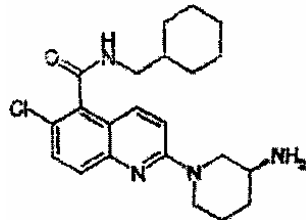
Суміш 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]-окси]етил]аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолінкарбоксаміду (Приклад 50(а)) (0,16г) у 1,4-діоксані (1мл) обробляють 4М HCl у 1,4-діоксані (1мл) і перемішують при кімнатній температурі 16год. Реакційну суміш концентрують до сухості. Очищення ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота/ацетонітрил) і потім перетворення у гідрохлоридну сіль обробкою гідрохлорною кислотою (4М у діоксані) дають зазначену сполуку (0,05г).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO, 120°C) δ 7,76 (1H, d), 7,52 (1H, J), 7,43 (1H, d), 6,90 (1H, d), 3,77-3,28 (6H, m), 3,20 (2H, d), 2,72-2,66 (2H, m), 2,20-2,0 (1H, m), 1,89-1,56 (8H, m), 1,32-0,96 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 431/433 ($M+H^+$), точка плавл. 211 – 220°C.

Приклад 51

2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолін-карбоксамід



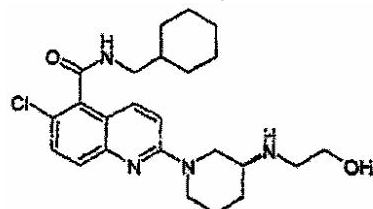
З перемішуванням суспензію 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксаміду (Приклад 43(a)) (250мг), (3S)-3-піперидинаміндігідрохлориду (260мг) і броміду тетрабутиламонію (20мг) в ацетонітрилі (2мл) нагрівають при 130°C у мікрохвильовій печі 90хвил., після чого охолоджують до кімнатної температури і концентрують. Залишок очищують хроматографією (SiO_2 , ДХМ:метанол:аміак у метанолі (7М) 96:3:1 як елюент) і рекристалізація (ацетонітрил) дає зазначену сполуку як тверду речовину (120мг).

1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 8,64 (1H, t), 8,19 (2H, br s), 7,80 (1H, d), 7,57 (2H, s), 7,37 (1H, d), 4,55-4,47 (1H, m), 4,12-4,05 (1H, m), 3,30-3,14 (5H, m), 2,09-2,0° (1H, m), 1,89-1,49 (9H, m), 1,29-1,11 (3H, m), 1,04-0,91 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 401/403 ($M+H^+$).

Приклад 52

Гідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксаміду



а) 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-[[[(1,1-диметилетил) диметилсиліл]окси]-аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксамід

Приготовляють, як у Прикладі 50(а), використовуючи 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 51) (200мг), активовані 3А молекулярні сита (0,20г), (трет-бутилдиметилсилілокси)ацетальдегід (0,085мл), ДХМ (5,0мл) і триацетоксиборгідрід натрію (210мг). Очищення (SiO_2 , етилацетат:ізогексан у метанолі 1:1 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (120мг).

MS: APCI (+ve) 560/562 ($M+H^+$).

б) гідрохлорид 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксаміду

Приготовляють, як у Прикладі 50(а), використовуючи 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-[[[(1,1-диметилетил) диметилсиліл]окси]аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 52(а)) (190мг) і гідрохлорну кислоту (4М у 1,4-діоксані) (2,0мл). Очищення (SiO_2 , ДХМ:метанол:аміак у метанолі (7М) 96:3:1 як елюент) і рекристалізація

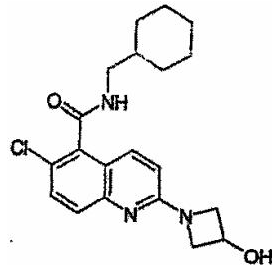
(ацетонітрил) дають зазначену сполуку як тверду речовину (120мг).

1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 8,61 (1H, t), 7,72 (1H, d), 7,52-7,50 (2H, m), 7,34 (1H, d), 4,50 (1H, t), 4,46-4,37 (1H, d), 4,30-4,22 (1H, d), 3,45 (2H, app q), 3,19-3,14 (2H, m), 1,29-1,11 (3H, m), 1,04-0,91 (2H, m), 3,13-3,04 (1H, m), 2,90-2,82 (1H, m), 2,73-2,65 (2H, m), 2,58-2,52 (1H, m), 1,95 (1H, m), 1,83-1,29 (9H, m), 1,28-1,09 (3H, m), 1,04-0,91 (2H, m),

MS: APCI (+ve) 445/447 ($M+H^+$).

Приклад 53

6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-(3-гідрокси-1-ацетидиніл)-5-хінолінкарбоксамід



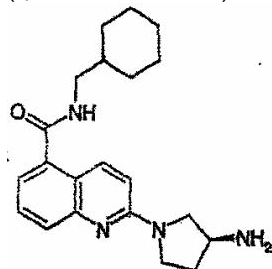
Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)-хінолін-5-карбоксамід (Приклад 43(а)) (0,10г) і гідроксиацетидингідрохлорид (0,30г). Очищення (ВЕРХ, Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота/ацетонітрил) дає зазначену сполуку (0,04г).

1H ЯМР (400МГц, d_6 -CD $_3$ OD) δ 7,61 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,44 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,63 (1H, tt), 4,32 (2H, dd), 3,87 (2H, dd), 3,19 (2H, d), 1,82-1,49 (6H, m), 1,28-0,91 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 374/376 ($M+H^+$), точка плавл. 206 – 208°C.

Приклад 54

2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід



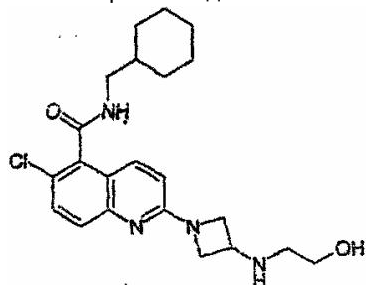
Суспензію 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолін-карбоксаміду (Приклад 44) (0,10г) і триетиламіну (0,04:мл) в етаполі (20мл) обробляють 5% . паладієм на вугіллі (0,05г) і перемішують під 2 ат гідрогену при зовнішній температурі протягом 16год. Реакційну суміш фільтрують через целіт і рідину концентрують до сухості. Рекристалізація з метанол/етилацетату дає зазначену сполуку (0,05г).

1H ЯМР (300МГц, CD $_3$ OD) δ 8,28 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 7,47 (1H, dt), 7,26 (1H, d), 6,89 (1H, dd), 4,02-3,94 (1H, m), 3,91-3,85 (1H, m), 3,77-3,62 (3H, m), 3,18 (2H, d), 2,50-2,37 (1H, m), 2,19-2,08 (1H, m), 1,82-1,49 (6H, m), 1,32-0,88 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 353 ($M+H^+$), точка плавл. 127 - 128°C.

Приклад 55

6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-ацетидиніл]-5-хінолінкарбоксамід



а) 6-хлор-N-циклогексилметил)-2-[3-[[метилсульфоніл)окси]етил]аміно]-1-ацетидиніл]-5-хінолінкарбоксамід

Приготовляють, як у Прикладі 33(а), використовуючи 6-хлор-N-циклогексилметил)-2-(3-гідрокси-1-ацетидиніл)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 53) (0,55г), і отримують зазначену сполуку (0,18г).

MS: APCI (+ve) 453/455 ($M+H^+$).

б) 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-ацетидиніл]-5-хінолінкарбоксамід

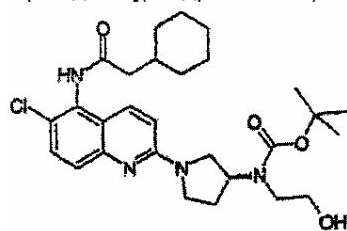
Приготовляють, як у Прикладі 33(б), використовуючи 6-хлор-N-циклогексилметил)-2-[3-[[метилсульфоніл)окси]етил]аміно]-1-ацетидиніл]-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 55(а)) (0,10г) і етаноламін (0,3мл), і отримують зазначену сполуку.

1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,76 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,44 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,29 (2H, t), 3,84 (2H, dd), 3,76 (1H, t), 3,56 (2H, t), 3,22 (2H, d), 2,65 (2H, t), 1,83-1,48 (6H, m), 1,31-0,89 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 417/419 ($M+H^+$), точка плавл. 150 – 151°C.

Приклад 56

1,1-диметилетиловий естер [1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл](2-гідроксиетил)-карбамової кислоти



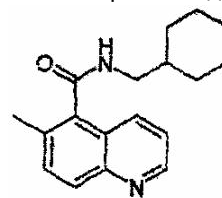
З перемішуванням до розчину N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 36) (1г) у ДХМ (5мл) у метанолі (2мл) додають ди-трет-бутил-карбонат (2г). Суміш перемішують при кімнатній температурі 18год. і абсорбують у діоксид кремнію. Очищення (SiO_2 , метанол/ДХМ 5:95 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (400мг).

1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO/ CD_3OD , головний ротамер) δ 7,84 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,53 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,68 (1H, m), 3,90-3,75 (2H, m), 3,74-3,63 (2H, m), 3,59-3,49 (4H, m), 3,42-3,27 (2H, m), 2,40 (2H, d), 2,31-2,18 (2H, m), 2,00-1,87 (2H, m), 1,71-1,65 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,40-1,01 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 531,5/533,5 ($M+H^+$), точка плавл. 115 – 120°C.

Приклад 57

N-(циклогексилметил)-6-метил-5-хінолінкарбоксамід



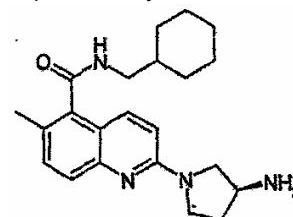
Приготовляють, як у Прикладі 42, використовуючи 5-бром-6-метилхінолін (приготовлений, як описано у [Khimiya Geterotsiklichaeskich Soedinenii 1988, 8, 1084]) (4,0г), циклогексан метиламін (4,2мл), триетиламін (2,4мл), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (1,6г) у N-метилпіролідиноні (40мл), і отримують зазначену сполуку (3,9г).

1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO) δ 8,86 (1H, dd), 8,58 (1H, t), 8,07 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,54 (2H, dd), 3,21 (2H, t), 2,43 (3H, s), 1,83-1,52 (6H, m), 1,32-1,09 (3H, m), 1,05-0,91 (2H, m).

MS: APCI(+ve) 283,1 ($M+H^+$), точка плавл. 165°C.

Приклад 58

Ацетат 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-N-(циклогексилметил)-6-метил-5-хінолін-карбоксаміду



а) 2-хлор-N-(циклогексилметил)-6-метил-5-хінолінкарбоксамід

Приготовляють, як у Прикладі 43(а), використовуючи N-(циклогексилметил)-6-метил-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 57) (3г), пероцтову кислоту (3,3г, 45% в оцтовій кислоті), льодяну оцтову кислоту (20мл), потім фосфорний оксихлорид (20мл), і отримують бажану сполуку (1,5г).

MS: APCI (+ve) 317,3/319,1 ($M+H^+$).

б) ацетат 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-N-(циклогексилметил)-6-метил-5-хінолін-карбоксаміду

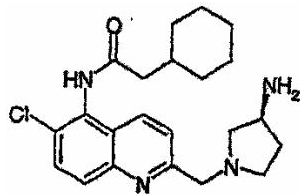
Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи 2-хлор-N-(циклогексилметил)-6-метил-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 58(а)) (0,450г) і (3S)-3-піролідинамін (0,500г). Очищення (ВЕРХ, Symmetry - 0,1% водний амоніацетат/ацетонітрил) дає зазначену сполуку (0,110г).

1H ЯМР (400МГц, d_6 DMSO) δ 8,43 (1H, t), 7,73 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,32 (1H, d), 6,84 (1H, d), 3,69-3,56 (3H, m), 3,51 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,16 (2H, t), 2,30 (3H, s), 2,08 (1H, m), 1,87 (3H, s), 1,81-1,66 (5H, m), 1,66-1,49 (2H, m), 1,30-1,08 (3H, m), 1,04-0,89 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 367,3 ($M+H^+$), точка плавл. 154-155°C

Приклад 59

N-[2-[[[(3R)-3-аміно-1-піролідиніл]метил]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



а) N-(6-хлор-2-етеніл-5-хінолініл)-циклогексанацетамід

До розчину N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду (Приклад 1 (а)) (2г) у ДМФ (6мл) додають трибутил(вініл)олово (3,63г), 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол (50мг) і дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (0,25г). Реакційну суміш нафівують при 80°C під нітрогеном 6год. і потім охолоджують до кімнатної температури. Суміш фільтрують через діатомову землю і вливають у воду і ДХМ. Органічні шари відокремлюють і водну фазу екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують і випарюють. Очищення (SiO₂, метанол/ДХМ 5:95 як елюент) дає бажану сполуку (12г).

MS: APCI (+ve) 329,4/331,2 (M+H⁺).

б) N-(6-хлор-2-форміл-5-хінолініл)-циклогексанацетамід

Озон при -78°C протягом 2год. бульбашками пропускають через розчин N-(6-хлор-2-етеніл-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду (Приклад 59(а)) (2,2г) у ДХМ (40мл) і оцтової кислоти (1мл). Додають диметилсульфід (2мл) і розчин залишають нагрітись до кімнатної температури на ніч. Додають насичений водний бікарбонат натрію і суміш швидко перемішують. Водну фазу відокремлюють і екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушать, фільтрують і випарюють, отримуючи бажану сполуку (0,7г).

MS: APCI (+ve) 331/333 (M+H⁺).

с) N-[2-[[[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]метил]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

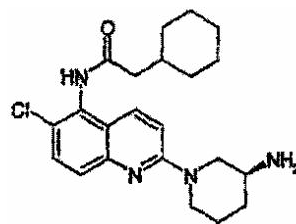
До розчину N-(6-хлор-2-форміл-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду (Приклад 59(б)) (0,68г) у ДХМ (10мл) і метанолі (1мл) додають 1,1-диметилетиловий естер (3S)-3-піролідиніл-карбамової кислоти (1,1г). Суміш перемішують 2год., потім додають триацетоксиборгдрид натрію (1,2г). Суміш перемішують протягом ночі і потім вливають у воду. Продукт відфільтровують і суспендують у метанолі (2мл). Обробка гідрохлорною кислотою (4М у 1,4-діоксані) дає сирий продукт, який очищають ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водний ацетат амонію/ ацетонітрил) і отримують зазначений продукт (29мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 11,31 (1H, s), 10,14 (1H, s), 8,64 (3H, s), 8,33 (1H), 8,04 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,78 (1H, d), 4,9 (2H, s), 4,12-3,50 (5H, m), 2,40 (2H, d), 2,19 (1H, m), 1,93-1,58 (7H, m), 1,35-1,0° (5H, m).

MS: APCI (+ve) 401,2/403,2 (M+H⁺), точка плавл. 160°C з розкл.

Приклад 60

N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піперидиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід,



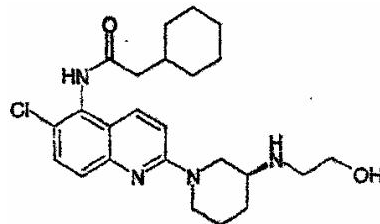
N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1(а)) (0,2г), (3S)-3-піперидинамін (0,089г) і триетиламін (0,25мл) вносять у 10 мл мікрохвильову колбу і додають ацетонітрил (5мл). Колбу герметизують і нагрівають при 120°C в однорежимній мікрохвильовій печі 30хвил. і ще 60хвил. при 150°C. Після охолодження продукт кристалізують з реакційної суміші, фільтрують і промивають ацетонітрилом (10мл). Очищення (SiO₂, 7М аміак метанолі:метанол:ДХМ 1:4:95) дає зазначену сполуку (0,055г).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,91 (1H, d), 7,56 (2H, s), 7,22 (1H, d), 4,47-4,42 (1H, m), 4,33-4,25 (1H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 2,92-2,78 (2H, m), 2,41 (2H, d), 2,07-1,99 (1H, m), 1,98-1,88 (3H, m), 1,87-1,75 (3H, m), 1,75-1,67 (1H, m), 1,66-1,53 (1H, m), 1,47-1,21 (4H, m), 1,19-1,08 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 401,2 (M+H⁺), точка плавл. 173-176 °C.

Приклад 61

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



а) N-[6-дихлор-2-[(3S)-3-[(1,1-диметил)диметилсиліл]окси]етил]аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Приготовляють, як у Прикладі 50(а), використовуючи N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піперидиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 60) (200мг), (трет-бутилдиметилсилілокси)-ацетальдегід (0,086мл) і триацетоксиборгдрид натрію (0,212г), і отримують бажану сполуку (0,2г).

MS: APCI (+ve) 559,5/561,5 (M+H⁺).

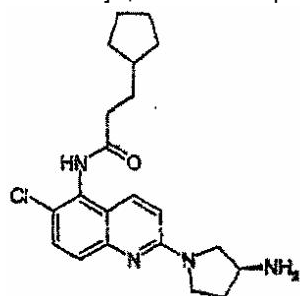
б) N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Приготовляють, як у Прикладі 50(б), використовуючи N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(1,1-диметил)диметилсиліл]окси]етил]аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 61 (а)) (200мг) і 4М гідрогенхлорид у 1,4-діоксані (2мл). Очищення (SiO₂, метанол/ДХМ 5:95 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (56мг).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,96 (1H, d), 7,60 (2H, s), 7,27 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,02 (1H, d), 3,77 (2H, t), 3,58-3,49 (1H, m), 3,42-3,31 (2H, m), 3,24-3,16 (3H, m), 2,34 (2H, d), 2,23-2,14 (1H, m), 1,93-1,57 (8H, m), 1,33-0,98 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 445,2/447,1 (M+H⁺), точка плавл. 182 - 183°C.

Приклад 62
N-[2-[(3S)-3-аміноН-піролідиніл]-6-хлор]-5-хінолініл]-циклопентанпропанамід



а) N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклопентанпропанамід

З перемішуванням до розчину циклопентанпропанової кислоти (1г) у ДХМ (5мл) при 0°C під нітрогеном додають N,N-ДМФ (1 краплю) і оксалілхлорид (2мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 2год., потім випарюють до сухості і розчиняють у ДХМ (2мл). Розчин додають до суміші 2,6-дихлорхінолін-5-аміну (Приклад 1(d) (500мг) і карбонату калію (650мг) в ацетоні (10мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 16год. Отриману тверду речовину збирають фільтруванням і промивають водою (10мл), отримуючи бажану сполуку (530мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,27 (1H, d), 7,96-7,85 (2H, m), 7,66 (1H, d), 2,57-2,40 (2H, m), 1,93-1,44 (9H, m), 1,21-1,07 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 337,2/339,2 (M+H⁺).

б) N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор]-5-хінолініл]-циклопентанпропанамід

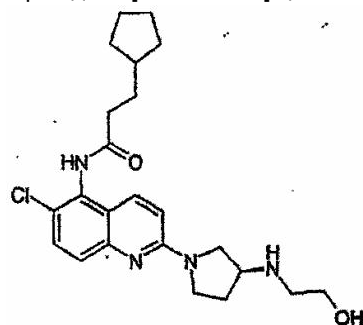
Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклопентанпропанамід (Приклад 62(a)) (500мг) і (3S)-3-піролідинамін (390мг). Очищення (SiO₂, метанол:ДХМ:гідроксид амонію 7:93:1 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (400мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,76 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,46 (1H, d), 6,90 (1H, d), 3,74-3,45 (4H, m), 3,39-3,15 (1H, m), 2,44 (2H, t), 2,07 (1H, td), 1,92-1,45 (12H, m), 1,22-1,07 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 387,1/389,1 (M+H⁺), точка плавл. 192 - 194°C.

Приклад 63

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклопентанпропанамід



а) N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[[2-[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]етил]-аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклопентанпропанамід

Приготовляють, як у Прикладі 50(a), використовуючи N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор]-5-

хінолініл]-циклопентанпропанамід (Приклад 62) (300мг) і [[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-ацетальдегід (133мл). Очищення (SiO₂, метанол:ДХМ 3:97 як елюент) дає бажану сполуку як тверду речовину (200мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,80 (2H, s), 7,88 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,50 (1H, d), 6,96 (1H, d), 3,85-3,16 (9H, m), 2,77-2,68 (2H, m), 2,48 (2H, t), 2,22-2,10 (1H, m), 2,95-1,48 (9H, m), 1,24-1,12 (2H, m), 0,90 (9H, s), 0,08 (6H, s).

MS: APCI (+ve) 545,5/547,5 (M+H⁺).

б) N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклопентанпропанамід

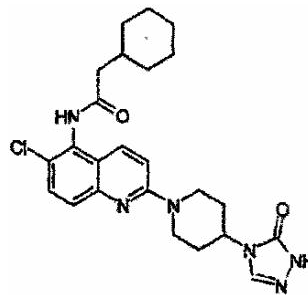
З перемішуванням до розчину N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[[2-[(1,1-диметилетил)-диметилсиліл]окси]етил]аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклопентанпропанаміду (Приклад 63(a)) (200мг) у ДХМ/метанолі 1:1 (3мл) під нітрогеном додають HCl (1мл, 4М розчин у діоксані). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 30хвил., потім випарюють до сухості. Очищення (BEPX, Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота/ацетонітрил) дає бажану сполуку як тверду речовину (35мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,77 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,47 (1H, d), 6,92 (1H, d), 4,54 (1H, s), 3,75-3,40 (6H, m), 2,72-2,61 (2H, m), 2,44 (2H, t), 2,20-2,06 (1H, m), 1,92-1,74 (4H, m), 1,71-1,45 (6H, m), 1,22-1,06 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 431,2/433,2 (M+H⁺), точка плавл. 186 - 188°C.

Приклад 64

N-[6-хлор-2-[4-(1,5-дигідро-5-оксо-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



а) 2-форміл-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-гідразинкарбоксамід

1-(фенілметил)-4-піперидинамін (3г) у ДХМ (10мл) і триетиламін (4,5мл) додають краплями з перемішуванням до розчину трифосгену (1,55г) у ДХМ (20мл) при 0°C під нітрогеном. Реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 30хвил. Суміш охолоджують до 0°C і додають формілгідразин (1,4г) і триетиламін (4,5мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1год. і потім випарюють до сухості. Очищення (SiO₂, метанол:ДХМ:гідроксид амонію 5:95:1 як елюент) дає бажану сполуку (2,5г). MS: APCI (+ve) 277,2 (M+H⁺).

б) 2,4-дигідро-4-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-3Н-1,2,4-триазол-3-он

2-форміл-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-гідразинкарбоксамід (Приклад 64(a)) (2,5г) розподіляють між 5×10мл колбами. Гідроксид калію

(5мл, 1М розчин у метанолі) додають до кожної колби і реакційні суміші нагрівають при 90°C протягом 35хв. у мікроволновій печі. Об'єднані продукти підкислюють до рН6 водною 2М гідрохлорною кислотою і потім випарюють до сухості. Очищення (SiO₂, метанол:ДХМ:оцтова кислота 15:85:1 як елюент) дає бажану сполуку у вигляді масла (2,2г).

MS: APCI (+ve) 259,2 (M+H⁺).

с) 2,4-дигідро-4-(4-піперидиніл)-3Н-1,2,4-триазол-3-он

2,4-дигідро-4-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-3Н-1,2,4-триазол-3-он (Приклад 64(b)) (2,2г) розділяють між 2 10мл колбами. До кожної колби додають 1,4-циклогексаксен (5мл) і гідроксид паладію (270мг, 20% (за масою) на карбоні) і реакцію гріють при 10°C 30хв. у мікроволновій печі. Реакційні суміші об'єднують, додають етанол (50мл) і воду (50мл) і суміш фільтрують через діатомову землю і випарюють, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину.

MS: APCI (+ve) 169,2 (M+H⁺).

д) N-[6-хлор-2-[4-(1,5-дигідро-5-оксо-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

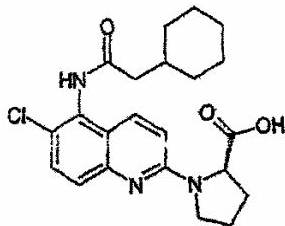
Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1(a)) (150мг) і 2,4-дигідро-4-(4-піперидиніл)-3Н-1,2,4-триазол-3-он (Приклад 64(c)) (225мг). Додають метанол (10мл) і ДХМ (10мл) і тверду речовину збирають фільтруванням, отримуючи зазначену сполуку (40мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 11,64 (1H, s), 9,80 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,39 (1H, d), 4,71 (2H, d), 4,13-4,01 (1H, m), 3,05 (2H, t), 2,33 (2H, d), 1,99-1,59 (10H, m), 1,34-0,98 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 469,1/471,1 (M+H⁺), точка плав. 310 - 313°C.

Приклад 65

Трифлуорацетат 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-D-проліну



а) 1,1-диметилетиловий естер 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-D-проліну

Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-5-циклогексанацетамід (Приклад 1 (a)) (200мг) і 1,1-диметилетиловий естер D-проліну (308мг). Очищення (SiO₂, етилацетат/ізогексан 25:75 як елюент) дає бажану сполуку як маслянисту тверду речовину (200мг).

MS: APCI (+ve) 472,5/474,5 (M+H⁺).

б) трифлуорацетат 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-D-проліну
Трифлуороцтову кислоту (1мл) додають з перемішуванням до розчину 1,1-диметилетилового естеру 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-

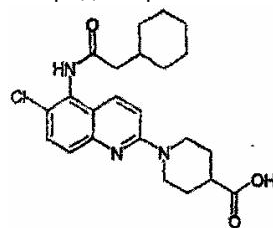
хінолініл]-D-проліну (Приклад 65(a)) (200мг) у ДХМ (3мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 3год. і потім випарюють до сухості. Очищення (SiO₂, метанол/ДХМ 10:90 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (150мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) 9,58 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,67 - 7,56 (2H, m), 7,02 (1H, d), 4,74 (1H, dd), 3,78-3,62 (2H, m), 2,42-2,26 (3H, m), 2,22-1,96 (3H, m), 1,93-1,57 (6H, m), 1,36-1,01 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 416,1/418,1 (M+H⁺), точка плав. 170 - 173°C.

Приклад 66

Літієва сіль 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти



а) етиловий естер 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1(a)) (200мг) і етиловий естер 4-піперидинкарбонової кислоти (280мг). Очищення (SiO₂, етилацетат/ізогексан 25:75 як елюент) дає бажану сполуку у вигляді масла (200мг).

MS: APCI(+ve) 458,5/460,5 (M+H⁺).

б) літієва сіль 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти

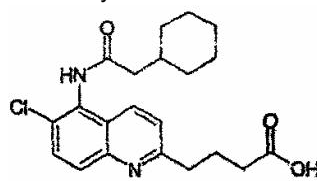
З перемішуванням до суспензії етилового естеру 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти (Приклад 66(a)) (200мг) у метанолі (2мл) додають гідроксид літію (30мг) у воді (2мл). Суміш перемішують при 50°C 6год. і залишають охолонути до кімнатної температури. Тверду речовину збирають фільтруванням і прмивають водою (10мл), отримуючи зазначену сполуку (40мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) 9,78 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,32 (1H, d), 4,41 (2H, d), 3,08 (2H, t), 2,58-2,45 (1H, m), 2,32 (2H, d), 1,97-1,46 (10H, m), 1,35-0,95 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 430,2/432,2 (M+H⁺).

Приклад 67

6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолінілбутанова кислота



а) N-[6-хлор-2-(3-ціанопропіл)-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Бром (3-ціанопропіл)-цинк (30мл, 0,5М у ТГФ) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (86мг) дода-

ють до N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду (Приклад 1(a)) (500мг). Реакційну суміш нагрівають під зворотним холодильником 30хвил., потім охолоджують до кімнатної температури і вливають у водний насичений розчин хлориду амонію (50мл) і екстрагують етилацетатом (3×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать, фільтрують і випарюють. Очищення (SiO₂, метанол:ДХМ 3:97 як елюент) дає бажану сполуку як тверду речовину (490мг).

¹H ЯМР (500МГц, d₆-DMSO) δ 9,96 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,56 (1H, d), 3,04 (2H, t), 2,61 (2H, t), 2,37 (2H, d), 2,09 (2H, quintet), 1,90-1,78 (2H, m), 1,76-1,60 (4H, m), 1,33-1,12 (3H, m), 1,11-1,01 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 370,4/372,4 (M+H⁺).

b) 6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолін-бутанова кислота

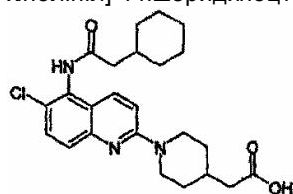
Гідроксид калію (2мл, 50% розчин у воді) додають з перемішуванням до розчину N-[6-хлор-2-(3-ціанопропіл)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду (Приклад 67(a)) (190мг) у метанолі (2мл). Реакційну суміш нагрівають при 50°C 6год. і потім залишають охолонути. Суміш підкислюють водною 2М гідрохлорною кислотою до появи осаду, який збирають фільтруванням. Очищення ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водний ацетат амонію/ацетонітрил) дає" зазначену сполуку як тверду речовину (45мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,99 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,51 (1H, d), 2,92 (2H, t), 2,36 (2H, d), 2,20 (2H, t), 1,96 (2H, quintet), 1,90-1,58 (6H, m), 1,34 0,98 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 389,1 /391,1 (M+H⁺), точка плавл. 216 - 220°C.

Приклад 68

1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидиноцтова кислота



a) етиловий естер 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидиноцтової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (приготовлений, як у Прикладі 1(a)) (200мг) і етилового естеру 4-піперидиноцтової кислоти (305мг). Реакційну суміш випарюють до сухості, залишок суспендують у метанолі і тверду речовину збирають фільтруванням, отримуючи бажану сполуку (150мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,77 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,31 (1H, d), 4,52 (2H, d), 4,07 (2H, q), 2,94 (2H, t), 2,36-2,19 (4H, m), 2,07-1,94 (1H, m), 1,89-1,58 (8H, m), 1,37-0,97 (10H, m).

98 MS: APCI (+ve) 472,5 /474,5 (M+H⁺).

b) 1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидиноцтова кислота

Приготовляють, як у Прикладі 66(b), використовуючи етиловий естер 1-[6-хлор-5-

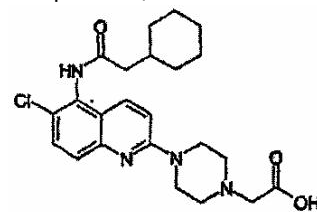
[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидиноцтової кислоти (Приклад 68(a)) (150мг). Очищення ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водний ацетат амонію/ацетонітрил) дає зазначену сполуку як тверду речовину (15мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,78 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,30 (1H, d), 4,52 (2H, d), 2,93 (2H, t), 2,32 (2H, d), 2,14 (2H, d), 2,04-1,58 (9H, m), 1,35-0,95 (7H, m).

MS: APCI (+ve) 444,1/446,1 (M+H⁺), точка плавл. 242 - 244°C.

Приклад 69

Літієва сіль 4-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-1-піперазиноцтової кислоти



a) етиловий естер 4-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-1-піперазиноцтової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1(a)) (200мг) і етиловий естер 1-піперазиноцтової кислоти (310мг), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (180мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,48 (1H, s), 7,88 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,24 (1H, d), 4,11 (2H, q), 3,71 (4H, t), 3,27 (2H, s), 2,65 (4H, t), 2,37-2,26 (2H, m), 1,94-1,57 (6H, m), 1,35-0,97 (8H, m).

MS: APCI (+ve) 473,5/475,5 (M+H⁺).

b) літієва сіль 4-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-1-піперазиноцтової кислоти

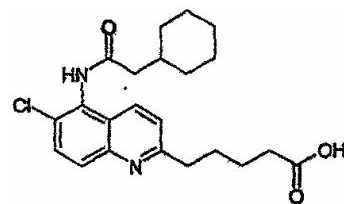
Приготовляють, як у Прикладі 66(b), використовуючи етиловий естер 4-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-1-піперазиноцтової кислоти (Приклад 69(a)) (180мг), і отримують зазначену сполуку як тверду речовину (80мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,02 (1H, d), 7,28 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,91 (1H, d), 3,61 (4H, s), 2,75 (2H, s), 2,51 (4H, s), 1,99 (2H, d), 1,91-1,55 (6H, m), 1,30-1,05 (3H, m), 0,99-0,85 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 445,1/447,1 (M+H⁺), точка плавл. 320 - 326°C.

Приклад 70

6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолінпентанова кислота



a) N-х6-хлор-2-(4-ціанобутил)-5-хінолініл-циклогексанацетамід

Приготовляють, як у Прикладі 67(a), з N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду (Приклад 1(a)) (500мг) і бром(4-ціанобутил)цинку (30мл, 0,5М розчин у ТГФ). Очищення (SiO₂, метанол/ДХМ як елюент) дає бажану сполуку (600мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,95 (1H, s), 8,12 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,54 (1H, d), 2,96 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,36 (2H, d), 1,91-1,54 (10H, m), 1,34-0,98 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 384,5/386,5 (M+H⁺).

b) 6-хлор-5-[(циклогексалацетил)аміно]-2-хінолінпентанова кислота

Приготовляють, як у Прикладі 67(b), з N-[6-хлор-2-(4-ціанобутил)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду (Приклад 70(a)) (200мг). Очищення ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водний ацетат амонію/ацетонітрил) дає зазначену сполуку як тверду речовину (25мг).

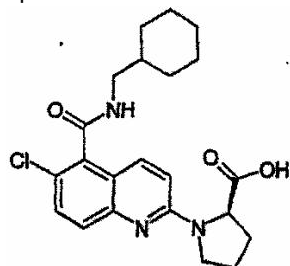
¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,96 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,52 (1H, d), 2,92 (2H, t), 2,36 (2H, d), 2,23 (2H, t), 1,93-1,50 (10H, m), 1,34-0,98 (5H, m).

MS: APCI (-ve) 401,2/403,2 (M-H⁺), точка плавл. 199 - 201°C

Приклад 71

1-[6-хлор-5-

[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-D-пролін



a) 1,1-диметилетиловий естер 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-D-проліну

Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 43(a)) (200мг) і 1,1-диметилетиловий естер D-проліну (310мг). Очищення (SiO₂, етилацетат:ізогексан 30:70 як елюент) дає бажану сполуку у вигляді масла (250мг).

MS: APQ(+ve) 472,5/474,5 (M+H⁺)

b) 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-D-пролін

Приготовляють, як у Прикладі 65(b), використовуючи 1,1-диметилетиловий естер 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-D-проліну (Приклад 71 (a)) (250мг). Очищення (SiO₂, метанол/ДХМ 5:95 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (144мг).

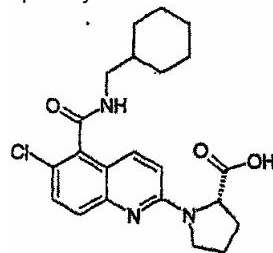
¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 8,66 (1H, t), 7,80 (1H, d), 7,56 (2H, s), 7,05 (1H, d), 4,67 (1H, d), 3,83-3,50 (2H, m), 3,17 (2H, t), 2,40-2,23 (1H, m), 2,18-1,90 (3H, m), 1,85-1,46 (6H, m), 1,34-0,86 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 416,1 /418,1 (M+H⁺), точка плавл. 157-160°C.

Приклад 72

Трифлуорацетат

[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-L-проліну



a) диметилетиловий естер 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-L-проліну

Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)-хінолінкарбоксамід (Приклад 43(a)) (200мг) і 1,1-диметилетиловий естер L-проліну (305мг). Очищення (SiO₂, етилацетат:ізогексан 20:80 як елюент) дає бажану сполуку у вигляді масла (200мг).

MS: APCI (+ve) 472,5/474,5 (M+H⁺).

b) трифлуорацетат 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-L-проліну

Приготовляють, як у Прикладі 65(b), використовуючи диметилетиловий естер 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-L-проліну (Приклад 72(a)) (200мг). Очищення ((SiO₂, метанол/ДХМ 5:95 як елюент, і потім ВЕРХ - Symmetry - 0,1% трифлуороцтова кислота/ацетонітрил) дає бажану сполуку як тверду речовину.

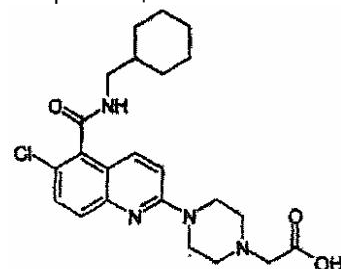
¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 8,32 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,56-7,46 (2H, m), 6,98 (1H, d), 4,65 (1H, dd), 3,72-3,59 (2H, m), 3,19 (2H, t), 2,36-2,25 (1H, m), 2,16-1,98 (3H, m), 1,84-1,54 (6H, m), 1,34-0,93 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 416,1 /418,1 (M+H⁺), точка плавл. 168 - 170°C.

Приклад 73

Ацетат

4-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-1-піперазиноцтової кислоти



a) етиловий естер 4-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-1-піперазиноцтової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 43(a)) (200мг) і етиловий естер 1-піперазиноцтової кислоти (500мг), і отримують бажану сполуку як тверду речовину (200мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,63 (1H, t), 7,75 (1H, d), 7,58-7,52 (2H, m), 7,35 (1H, d), 4,15-4,04

(2H, m), 3,77-3,65 (4H, m), 3,20-3,14 (4H, m), 2,66-2,58 (4H, m), 1,84-1,51 (6H, m), 1,29-1,09 (6H, m), 1,05-0,90 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 473,5/475,5 ($M+H^+$).

b) ацетат 4-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-1-піперазиноцтової кислоти

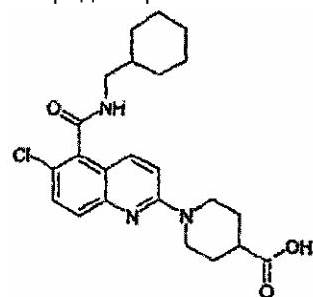
З перемішуванням до суспензії етилового естеру 4-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-1-піперазиноцтової кислоти (Приклад 73(a)) (200мг) у метанолі (2мл) додають гідроксид натрію (2мл, 1М розчин у воді). Суміш перемішують при 50°C 3год. і потім залишають охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрують і підкислюють до pH7 водною 2М гідрохлорною кислотою. Отриманий осад збирають фільтруванням. Очищення (картридж Varian NH₂ з метанолом (100мл) і потім 10% оцтової кислоти у у метанолі (100мл) як елюентом) дає зазначену сполуку як тверду речовину (18мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,63 (1H, t), 7,75 (1H, d), 7,59-7,50 (2H, m), 7,34 (1H, d), 3,71 (4H, s), 3,22-3,07 (4H, m), 2,63 (4H, s), 1,84-1,50 (6H, m), 1,30-1,10 (3H, m), 1,04-0,90 (2H, m).

MS: APCI (-ve) 443,2/445,2 ($M-H^+$), точка плавл. 185 - 190°C.

Приклад 74

Натрієва сіль 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти



a) етиловий естер 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 43 (a)) (200мг) і етиловий естер 4-піперидинкарбонової кислоти (470мг), і отримують бажану сполуку як тверду речовину (200мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,63 (1H, t), 7,75 (1H, d), 7,57-7,50 (2H, m), 7,36 (1H, d), 4,43 (2H, d), 4,07 (2H, q), 3,21-3,05 (4H, m), 2,72-2,61 (1H, m), 1,92 (2H, d), 1,85-1,39 (8H, m), 1,28-1,12 (6H, m), 1,03-0,91 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 458,5/460,5 ($M+H^+$).

b) натрієва сіль 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 73(b), використовуючи етиловий естер 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-

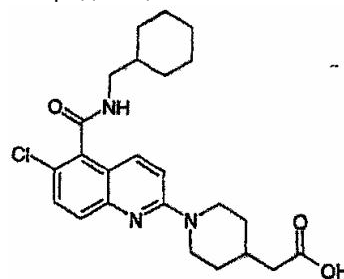
піперидинкарбонової кислоти (Приклад 74(a)) (200мг). Реакційну суміш концентрують і осад збирають фільтруванням і промивають водою, отримуючи зазначену сполуку як тверду речовину (130мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,62 (1H, t), 7,70 (1H, d), 7,55-7,45 (2H, m), 7,31 (1H, d), 4,29 (2H, d), 3,16 (2H, t), 3,07 (2H, t), 2,12-2,0° (1H, m), 1,85-1,43 (10H, m), 1,28-1,10 (3H, m), 1,04-0,91 (2H, m).

MS: APCI (-VS) 428,2/430,2 ($M-H^+$), точка плавл. 320 - 324°C

Приклад 75

Трифлуорацетат 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидиноцтової кислоти



a) етиловий естер 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидиноцтової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 43(a)) (200мг) і етиловий естер 4-піперидиноцтової кислоти (470мг), і отримують бажану сполуку як тверду речовину (200мг).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 8,61 (1H, t), 7,72 (1H, d), 7,52 (2H, s), 7,34 (1H, d), 4,52 (2H, d), 4,07 (2H, q), 3,21-3,12 (2H, m), 2,95 (2H, t), 2,26 (2H, d), 2,09-1,93 (1H, m), 1,87-1,48 (8H, m), 1,32-0,88 (10H, m).

MS: APCI (+ve) 472,5/474,5 ($M+H^+$).

b) трифлуорацетат 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидиноцтової кислоти

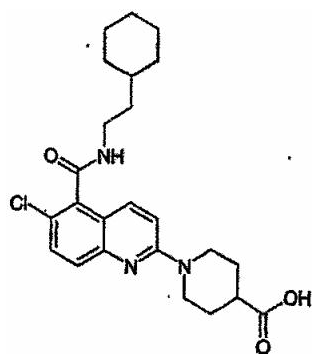
Приготовляють, як у Прикладі 73(b), використовуючи етиловий естер 1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидиноцтової кислоти (Приклад 75(a)) (200мг). Очищення ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота/ацетонітрил) дає зазначену сполуку як тверду речовину (90мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,71 (1H, t), 7,82 (1H, d), 7,77-7,60 (2H, m), 7,50 (1H, d), 4,48 (2H, d), 3,27-3,05 (4H, m), 2,20 (2H, d), 2,11-1,96 (1H, m), 1,88-1,51 (8H, m), 1,35-1,08 (5H, m), 1,05-0,90 (2H, m).

MS: APCI (-ve) 442,2/444,2 ($M-H^+$), точка плавл. 79 - 83°C.

Приклад 76

1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонова кислота



а) 5-бром-2,6-дихлорхінолін

2,6-дихлорхінолін (30г) і трихлорид алюмінію (60г) нагрівають до 120°C з перемішуванням під нітрогеном. Додають краплями бром (9,2мл) протягом 1год., суміш перемішують при 120°C 1год. і потім охолоджують до кімнатної температури. Повільно додають суміш метанолу і деіонізованої води (150мл, 1:1) і суміш концентрують у вакуумі. Додають ДХМ (500мл) і деіонізовану воду (250мл), шари відокремлюють і водну фракцію екстрагують ДХМ (2×250мл). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим водним гідрокарбонатом натрію (250мл), потім сушать, фільтрують і концентрують. Очищення хроматографією (SiO₂, ізогексан: ДХМ 7:3 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (27г).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,53 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,50 (1H, d).

MS: APCI (+ve) 276/278/280/282 (M+H⁺).

б) 2,6-дихлор-5-хінолінкарбонова кислота

З перемішуванням до розчину 5-бром-2,6-дихлорхіноліну (23г) у ТГФ (300мл) при 0°C додають хлорид ізопропілмагнію (2М у ТГФ, 42мл) протягом 2год. Через розчин протягом 20хв. бульбашками пропускають CO₂ і потім додають метанол (20мл). Суміш вливають у воду (500мл) і екстрагують етилацетатом. Водний шар підкислюють гідрохлорною кислотою (2М у воді) до pH2 - 3 і отриману тверду речовину збирають фільтруванням, потім промивають водою, сушать і отримують бажану сполуку (11,5г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,29 (1H, d), 8,07 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,74 (1H, d).

с) 6-хлор-2-[4-(етоксикарбоніл)-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбонова кислота

Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи 2,6-дихлор-5-хінолінкарбонову кислоту (Приклад 76(b)) (800мг) і 4-піперидинкарбонової кислоти етиловий естер (2,7г). Очищення (картридж Varian NH₂ з метанолом (100мл) і потім 2% оцтової кислоти у метанолі (100мл) як елюентом) дає зазначену сполуку як тверду речовину (900мг).

MS: APCI (+ve) 363,2/365,2 (M+H⁺).

д) етиловий естер 1-[6-хлор-5-[(2-циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 4(а), використовуючи 6-хлор-2-[4-(етоксикарбоніл)-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбонову кислоту (Приклад 76(с)) (217мг) і циклогексанетанамін (277мг). Очищення (SiO₂, метанол/ДХМ 1:99 як елюент) дає бажану сполуку як тверду речовину (200мг).

MS: APCI (+ve) 472,3/474,3 (M+H⁺).

е) 1-[6-хлор-5-[(2-циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонова кислота

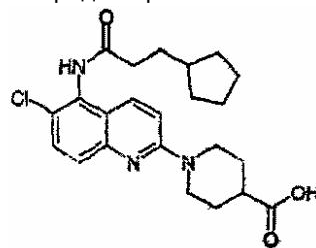
У 10мл колбу вносять етиловий естер 1-[6-хлор-5-[(2-циклогексилетил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти (Приклад 76(d)) (200мг), метанол (2мл) і гідроксид калію (100мг) у воді (1мл). Колбу герметизують і нагрівають при 70°C у мікрохвильовій печі 10хв. Суміш концентрують і залишок підкислюють до pH5 водною 2М гідрохлорною кислотою. Отриману тверду речовину збирають фільтруванням. Очищення (картридж Varian NH₂ з метанолом/ДХМ 1:1 (100мл) і потім 2% оцтовою кислотою у метанолі:ДХМ 1:1 (100мл) як елюентом) дає зазначену сполуку (150мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,58 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,61-7,47 (2H, m), 7,35 (1H, d), 4,41 (2H, d), 3,35 (2H, d), 3,09 (2H, t), 2,61-2,41 (1H, m), 1,98-1,85 (2H, m), 1,81-1,33 (10H, m), 1,30-1,06 (3H, m), 1,01-0,82 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 444,1 /446,1 (M+H⁺), точка плавл. 253 - 256°C.

Приклад 77

1-[6-хлор-5-[(3-циклогексил-1-оксопропіл)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти,



а) етиловий естер 1-(5-аміно-6-хлор-2-хінолініл)-4-піперидинкарбонової кислоти Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи 2,6-дихлорхінолін-5-амін

(Приклад 1(d)) (800мг) і етиловий естер 4-піперидинкарбонової кислоти (1,8г). Очищення (SiO₂, метанол/ДХМ 1:99 як елюент) дає бажану сполуку як тверду речовину (900мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 834 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,14 (1H, d), 6,78 (1H, d), 5,84 (2H, s), 4,40 (2H, d), 4,07 (2H, q), 3,03 (2H, t), 2,69-2,58 (1H, m), 1,90 (2H, d), 1,55 (2H, q), 1,9 (3H, t).

MS: APCI (+ve) 334,2/336,2 (M+H⁺).

б) етиловий естер 1-[6-хлор-5-[(3-циклопентил-1-оксопропіл)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 62(а), використовуючи циклопентанпропанову кислоту (256мг) і етиловий естер 1-(5-аміно-6-хлор-2-хінолініл)-4-піперидинкарбонової кислоти (Приклад 77(а)) (200мг), і отримують бажану сполуку (240мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,80 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,32 (1H, d), 4,43 (2H, d), 4,08 (2H, q), 3,10 (2H, t), 2,72-2,61 (1H, m), 2,45 (2H, t), 1,98-1,44 (13H, m), 1,24-1,08 (5H, m).

с) 1-[6-хлор-5-[(3-циклопентил-1-оксопропіл)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонова кислота

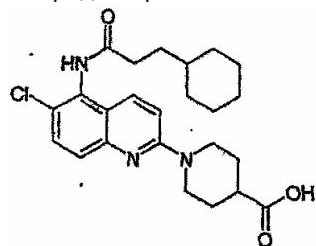
Приготовляють, як у Прикладі 73(b), використовуючи етиловий естер 1-[6-хлор-5-[(3-циклопропіл-1-оксопропіл)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти (Приклад 77(b)) (240мг), і отримують зазначену сполуку (160мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,83 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,29 (1H, d), 4,37 (2H, d), 3,05 (2H, t), 2,45 (2H, t), 2,42-2,32 (1H, m), 1,92-1,75 (5H, m), 1,72-1,45 (8H, m), 1,22-1,08 (2H, m).

MS: APCI (-ve) 428,2/430,2 (M^+H^-).

Приклад 78

Калієва сіль 1-[6-хлор-5-[(3-циклогексил-1-оксопропіл)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти



а) етиловий естер 1-[6-хлор-5-[(3-циклогексил-1-оксопропіл)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 62(a), використовуючи циклогексанпропанову кислоту (280мг) і етиловий естер 1-(5-аміно-6-хлор-2-хінолініл)-4-піперидинкарбонової кислоти (Приклад 77(a)) (200мг), і отримують бажану сполуку (240мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,87 (1H, s), 7,98-7,83 (1H, m), 7,72-7,51 (2H, m), 7,43-7,30 (1H, m), 4,43 (2H, d), 4,08 (2H, q), 3,16 (2H, s), 2,76-2,63 (1H, m), 2,46 (2H, t), 1,95 (2H, d), 1,82-1,50 (9H, m), 1,38-1,07 (7H, m), 0,92 (2H, q).

MS: APCI (+VS) 458,2/460,2 (M^+H^+).

б) калієва сіль 1-[6-хлор-5-[(3-циклогексил-1-оксопропіл)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти

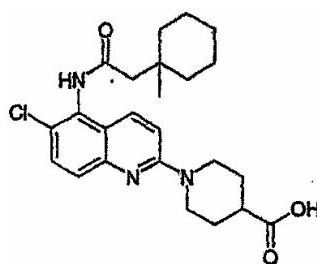
Приготовляють, як у Прикладі 76(e), використовуючи етиловий естер 1-[6-хлор-5-[(3-циклогексил-1-оксопропіл)аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти (Приклад 78(b)) (240мг). Реакційну суміш концентрують, додають воду і тверду речовину збирають фільтруванням і промивають водою, отримуючи зазначену сполуку (160мг).

^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO) δ 9,95 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,24 (1H, d), 4,27 (2H, d), 3,03 (2H, t), 2,48-2,40 (1H, m), 2,04-1,91 (1H, m), 1,86-1,40 (12H, m), 1,19-1,11 (4H, m), 0,92 (2H, q).

MS: APCI (-ve) 442,2/444,2 (M^+H^-).

Приклад 79

1-[6-хлор-5-[(1-метилциклогексил)ацетил]аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонова кислота



а) етиловий естер 1-[6-хлор-5-[(1-метилциклогексил)ацетил]аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти

Приготовляють, як у Прикладі 62(a), використовуючи 1-метил-циклогексаноїтвову кислоту (280мг) і етиловий естер 1-(5-аміно-6-хлор-2-хінолініл)-4-піперидинкарбонової кислоти (Приклад 77(a)) (200мг), і отримують бажану сполуку (200мг).

MS: APCI (+ve) 472,2/474,2 (M^+H^+).

б) 1-[6-хлор-5-[(1-метилциклогексил)ацетил]аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинкарбонова кислота

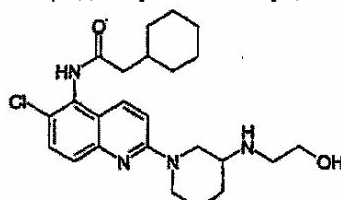
Приготовляють, як у Прикладі 76(e), використовуючи етиловий естер 1-[6-хлор-5-[(1-метилциклогексил)ацетил]аміно]-2-хінолініл]-4-піперидинової кислоти (Приклад 79(b)) (200мг). Рефисталізація (етанол/вода) дає зазначену сполуку (160мг).

^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO) δ 9,43 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,51-7,45 (2H, m), 7,26 (2H, d), 4,35 (2H, d), 3,17 (2H, t), 2,64-2,52 (1H, m), 2,38 (2H, s), 2,0°-1,88 (2H, m), 1,73-1,29 (12H, m), 1,13 (3H, s).

MS: APCI (-ve) 442,2/444,2 (M^+H^-), точка плавл. 210 - 212°C.

Приклад 80

N-[6-хлор-2-[3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



а) N-[6-хлор-2-[(3R)-3-[(метилсульфоніл)окси]-1-піридиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

З перемішуванням до розчину N-[6-хлор-2-[(3R)-3-гідрокси-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду (Приклад 37) (0,715г) у ДХМ (10мл) додають триетиламін (0,99мл) і потім метансульфонілхлорид (0,275мл). Реакційну суміш перемішують під нітрогеном 24год., і потім видаляють леткі компоненти у вакуумі. Отриману суміш вносять у метанол (20мл) і потім у картридж Varian® SCX, промивають метанолом (50мл) і елюють аміаком у метанолі (0,7M, 50мл). Розчинник видаляють і отримують бажану сполуку (0,64г).

MS: APCI(+ve) 480,4 (M^+H^+).

б) N-[6-хлор-2-[3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексан-ацетамід

N-[6-хлор-2-[(3R)-3-[(метилсульфоніл)окси]-1-піридиніл]-5-хінолініл]-циклогексан-ацетамід (Приклад 80(a)) (0,2г), 2-аміноетанол (0,075мл) і

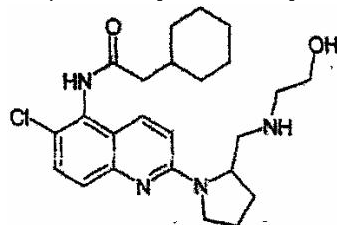
ацетонітрил (3мл) вносять у 10мл мікрохвильову реакційну колбу, закривають і нагрівають при 80°C протягом 90хвил. в однорежимній мікрохвильовій печі. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок очищають хроматографією (SiO₂, 7М аміак у метанолі:ДХМ 1:99 як елюент), отримуючи зазначену сполуку як тверду речовину (0,018г).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,91 (1H, d), 7,56 (2H, s), 7,23 (1H, d), 4,60-4,54 (1H, m), 4,31-4,24 (1H, m), 3,68 (2H, t), 3,18-3,10 (1H, m), 2,99-2,92 (1H, m), 2,87-2,82 (2H, m), 2,75-2,67 (1H, m), 2,41 (2H, d), 2,12-2,03 (1H, m), 1,98-1,88 (3H, m), 1,87-1,75 (3H, m), 1,75-1,67 (1H, m), 1,67-1,54 (1H, m), 1,53-1,44 (1H, m), 1,42-1,21 (3H, m), 1,20-1,08 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 445 (M+H⁺), точка плавл. 185 - 186°C.

Приклад 81

N-[6-хлор-2-[2-[(2-гідроксиетил)аміно]метил]-1-піримідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



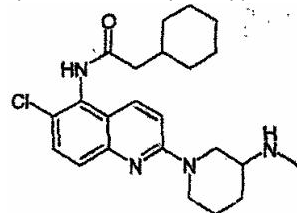
Зазначену сполуку ізолюють з реакційної суміші Прикладу 80(b)) як побічний продукт пізнього елюювання (30мг).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,93 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,56 (1H, d), 6,99 (1H, d), 4,48-4,41 (1H, m), 3,72-3,66 (3H, m), 3,55-3,47 (1H, m), 3,04-2,98 (1H, m), 2,89-2,76 (3H, m), 2,42 (2H, d), 2,13-1,99 (4H, m), 1,98-1,88 (3H, m), 1,82-1,75 (2H, m), 1,75-1,68 (1H, m), 1,42-1,20 (3H, m), 1,21-1,08 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 445 (M+H⁺), точка плавл. 157 - 158°C.

Приклад 82

N-[6-хлор-2-[3-(метиламіно)-1-піперидиніл]-циклогексанацетамід



N-[6-хлор-2-[3R)-3-[(метилсульфоніл)окси]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексан-ацетамід (Приклад 80(a)) (0,2г) і 8М метиламін в етанолі (5мл) вносять у 10мл мікрохвильову колбу і нагрівають при 80°C протягом 60хвил. в однорежимній мікрохвильовій печі. Реакційну суміш абсорбують у діоксид кремнію і очищають (SiO₂, 7М аміак у метанолі:метанол:ДХМ 1:3:96 як елюент). Отриманий продукт рекристалізують з ацетонітрилу і отримують зазначену сполуку (0,007г).

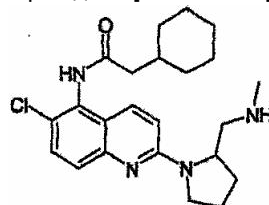
¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,91 (1H, d), 7,56 (2H, s), 7,22 (1H, d), 4,56-4,50 (1H, m), 4,28-4,21 (1H, m), 3,20-3,12 (1H, m), 3,02-2,95 (1H, m), 2,63-2,55 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,41 (2H, d), 2,12-2,04 (1H, m), 1,96-1,88 (3H, m), 1,86-1,75 (3H, m), 1,75-

1,67 (1H, m), 1,66-1,52 (1H, m), 1,51-1,21 (4H, m), 1,21-1,08 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 415,2 (M+H⁺), точка плавл. 158 - 159°C.

Приклад 83

N-[6-хлор-2-[2-[(метиламіно)метил]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



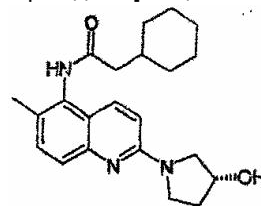
Зазначену сполуку ізолюють з реакційної суміші Прикладу 82 як побічний продукт пізнього елюювання (36мг).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,94 (1H, d), 7,59 (2H, d), 6,99 (1H, d), 4,48-4,41 (1H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,55-3,47 (1H, m), 2,96 (1H, dd), 2,79 (1H, dd), 2,53 (3H, s), 2,42 (2H, d), 2,17-2,03 (3H, m), 2,03-1,97 (1H, m), 1,97-1,88 (3H, m), 1,83-1,75 (2H, m), 1,75-1,67 (1H, m), 1,42-1,21 (3H, m), 1,20-1,08 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 415,2 (M+H⁺), точка плавл. 138 - 145°C.

Приклад 84

N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-гліцин



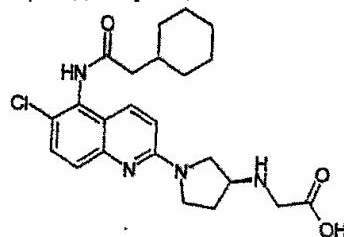
Приготовляють як у Прикладі 27, використовуючи N-(2-хлор-6-метил-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 15(a)) (0,7г), (3П)-3-піролідиол (0,577г) і ацетонітрил (6мл). Очищення (SiO₂, 7М аміак у метанолі:метанол:ДХМ 1:3:96 як елюент) дає зазначену сполуку (0,57г).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,95 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,43 (1H, d), 6,89 (1H, d), 4,58-4,53 (1H, m), 3,75-3,68 (3H, m), 3,63-3,57 (1H, m), 2,42 (2H, d), 2,30 (3H, s), 2,22-2,12 (1H, m), 2,11-2,03 (1H, m), 1,99-1,86 (3H, m), 1,83-1,76 (2H, m), 1,75-1,68 (1H, m), 1,43-1,22. (3H, m), 1,22-1,09 (2H, m).

MS: APCI(+ve) 386,2 (M+H⁺), точка плавл. 248 - 249°C.

Приклад 85

N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-гліцин



а) етиловий естер N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-гліцину

N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піримідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-і4циклогексанацетамід (Приклад 31) (0,25г), 3А молекулярні сита (0,2г) і етиловий естер оцтової кислоти (4,9М у толуолі) (0,131мл) перемішують у ДХМ (5мл) під нітрогеном протягом 2год., після чого додають триацетоксиборгрідр натрію (0,27г). Через 24год. додають 1М гідроксид натрію (20мл), отриманий осад фільтрують і промивають ДХМ. Органічний шар відокремлюють і водну фазу екстрагують двічі ДХМ. Об'єднані органічні фази промивають розсолон, сушать, фільтрують і розчинник видаляють у вакуумі, отримуючи зазначену сполуку (0,1г).

MS: APCI (+ve) 473 (M+H⁺).

б) N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-гліцину

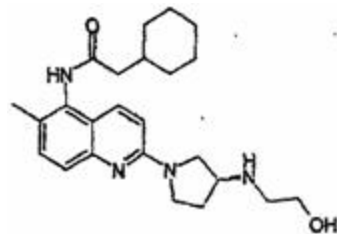
Етиловий естер N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-гліцину (Приклад 85(а)) (100мг), 1М гідроксид натрію (0,422мл) і метанол (5мл) перемішують 12год., реакцію підкислюють 1М гідрохлорною кислотою і леткі компоненти видаляють у вакуумі. Очищення (SiO₂, 7М аміак у метанолі:метанол:ДХМ 1:4:95) дає зазначену сполуку (0,028г).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD + 1 крапля NaOD (40% у D₂O)) δ 7,95 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,52 (1H, d), 6,91 (1H, d), 3,85-3,73 (2H, m), 3,65-3,57 (1H, m), 3,55-3,43 (2H, m), 3,24 (2H, s), 2,40 (2H, d), 2,32-2,23 (1H, m), 2,01-1,89 (4H, m), 1,82-1,74 (2H, m), 1,74-1,67 (1H, m), 1,42-1,20 (3H, m), 1,19-1,08 (2H, m).

MS: APCI (-ve) 443,4 (M-H⁺), точка плавл. 257 - 259°C

Приклад 86

N-[2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-6-метил-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



а) N-[6-метил-2-[(3S)-3-[(метилсульфоніл)окси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Приготовляють як у Прикладі 33(а), використовуючи N-[2-[(3R)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-6-метил-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 84) (0,545г), метансульфонілхлорид (0,23мл), триетиламін (0,62мл) і ДХМ (20мл), і отримують бажану сполуку (0,4г).

MS: APCI (+ve) 446 (M+H⁺).

б) N-[2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-6-метил-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Приготовляють, як у Прикладі 33(б), використовуючи N-[6-метил-2-[(3S)-3-

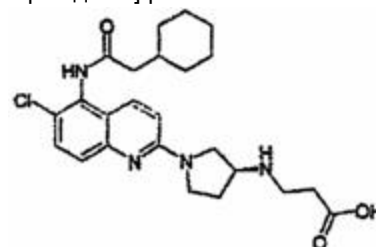
[(метилсульфоніл)окси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 86(а)) (0,16г), 2-аміноетанол (0,065мл) і ацетонітрил (4мл). Очищення (SiO₂, 7М аміак у метанолі/метанол/ДХМ 1:2:99 як елюент) дає зазначену сполуку (0,06г).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 7,95 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,43 (1H, d), 6,89 (1H, d), 3,87 (1H, dd), 3-80-3,73 (1H, m), 3,69 (2H, t), 3,64-3,57 (1H, m), 3,53 (1H, quintet), 3,46-3,41 (1H, m), 2,32 (2H, td), 2,41 (2H, d), 2,36-2,26 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,0°-1,86 (4H, m), 1,83-1,76 (2H, m), 1,75-1,68 (1H, m), 1,43-1,22 (3H, m), 1,22-1,09 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 411,2 (M+H⁺), точка плавл. 204 - 207°C.

Приклад 87

N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетил)аміно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-β-аланін



а) 3-[(3S)-3-піролідиніламіно]-пропаннітрил 3-[(3S)-1-(фенілметил)-3-піролідиніл]аміно]-пропаннітрил [див. WO 2000075137] (0,6г), 20% гідроксид паладію на карбоні (0,15г), 1,4 циклогексادیєн (3мл) і етанол (2мл) вносять у 10мл мікрохвильову колбу, закривають і нагрівають при 10°C 90хвил. в однорежимній мікрохвильовій печі. Реакційну суміш фільтрують і леткі компоненти видаляють у вакуумі, отримуючи бажану сполуку (0,304г).

MS: APCI (+ve) 140,3 (M+H⁺).

б) N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-ціаноетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1 (а)) (0,4г), 3-[(3S)-3-піролідиніламіно]-пропаннітрил (Приклад 87(а)) (0,3г) і триетиламін (0,6мл) нагрівають у мікрохвильовій печі у герметизованій 10мл колбі 60хвил. при 120°C. Леткі компоненти видаляють у вакуумі і суміш очищають (SiO₂, метанол: ДХМ 1:99 як елюент), отримуючи бажану сполуку (0,25г).

MS: APCI (+ve) 440,5 (M+H⁺).

с) N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[(циклогексилацетиламіно]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-β-аланін

N-6-хлор-2-[(3S)-3-[(ціаноетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (0,1г), гідроксид калію (0,051г), воду (1мл) і метанол (2мл) нагрівають в однорежимній мікрохвильовій печі у герметичній 10мл колбі протягом 100хвил. при 90°C. Отриману суміш розчиняють у метанолі (20мл) і очищають на картриджі Varian® SCX, промивають метанолом (50мл) і елюють оцтовою кислотою/метанолом (0,7М, 50мл). Залишок додатково очищають на картриджі Varian® NH₂, промивають метанолом (50мл) і елюють оцтовою кислотою/метанолом (10:90). Розчинник видаляють у вакуумі і залишок перетирають з г-

рячим метанолом, охолоджують і фільтрують, отримуючи зазначену сполуку (7 мг).

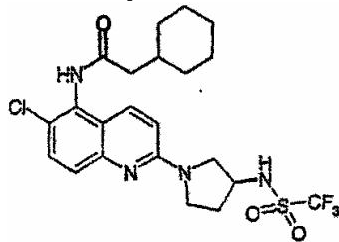
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 9,76 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,47 (1H, d), 6,95 (1H, d), 3,75-3,68 (1H, m), 3,67-3,58 (1H, m), 3,57-3,49 (1H, m), 3,48-3,41 (2H, m), 2,85-2,80 (2H, m), 2,36-2,30 (4H, m), 2,19-2,10 (1H, m), 1,91-1,77 (4H, m), 2,74-1,67 (2H, m), 1,67-1,60 (1H, m), 1,32-1,13 (4H, m), 1,10-0,99 (2H, m).

MS: APCI (-ve) 457,2 (M+H⁺).

Приклад 88

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-

[[[трифлуорметил]сульфоніл]аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 31) (0,15 г), триетиламін (0,108 мл) і ДХМ (15 мл) охолоджують до 0°C і потім додають трифлуороцтовий ангідрид (0,078 мл). Реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 1 год. Додають воду (10 мл) і органічну фазу відокремлюють. Об'єднані органічні шари концентрують і залишок очищають ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водний ацетат амонію/ацетонітрил). подальше очищення на картриджі Varian® NH₂ з елюентом метанолом (50 мл) і потім оцтовою кислотою:метанолом (10:90), дає зазначений продукт (0,018 г).

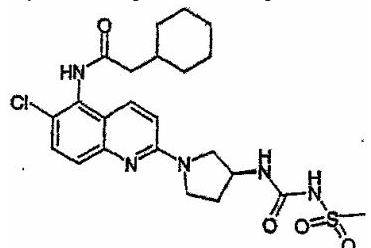
¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 9,77 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,49 (1H, d), 6,96 (1H, d), 4,21-4,13 (1H, m), 3,83-3,75 (1H, m), 3,71-3,63 (1H, m), 3,58-3,50 (1H, m), 3,43-3,35 (1H, m), 2,32 (2H, d), 2,27-2,17 (1H, m), 2,0-1,89 (1H, m), 1,86-1,77 (3H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,67-1,60 (1H, m), 1,32-1,11 (4H, m), 1,10-0,98 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 519,1 (M+H⁺), точка плавл. 178 - 20°C.

Приклад 89

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-

[[[метилсульфоніл]аміно]карбоніл]аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 31) (0,15 г) і етиловий естер (метилсульфоніл)-карбамової кислоти (0,065 г) нафівують в однорежимній мікрохвильовій печі у герметизованій 10 мл колбі протягом 30 хвил. при 130°C. Залишок очи-

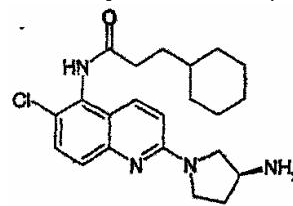
щають на картриджі Varian® NH₂, промивають метанолом (50 мл) і елюють оцтовою кислотокше-танолом (10:90), отримуючи зазначений продукт (0,016 г).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 9,77 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,49 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,83-6,76 (1H, m), 4,33-4,25 (1H, m), 3,80-3,74 (1H, m), 3,66-3,55 (2H, m), 3,47-3,39 (1H, m), 3,18 (3H, s), 2,32 (2H, d), 2,27-2,17 (1H, m), 2,01-1,90 (1H, m), 1,88-1,77 (3H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,67-1,60 (1H, m), 1,32-1,14 (4H, m), 1,13-0,98 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 508,1 (M+H⁺), точка плавл. 303 - 307°C.

Приклад 90

N-[2-[(3R)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанпропанамід



a)

N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанпропанамід

Приготовляють, як у Прикладі 62(a), використовуючи 2,6-дихлорхінолін-5-амін (Приклад 1(d)) (0,5 г) і циклогексанпропіонову кислоту (1,2 мл). Отриманий осад фільтрують і промивають ацетоном, потім водою і етером, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (0,248 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,28-8,25 (1H, d), 7,93 (2H, s), 7,69-7,66 (1H, d), 1,78-1,53 (8H, m), 1,31-1,12 (5H, m), 0,98-0,86 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 351,2 (M+H⁺).

b) N-[2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанпропанамід

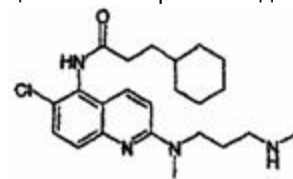
N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанпропанамід (Приклад 90(a)) (0,24 г), (S)-3-амінопіролідин (0,18 г) і триетиламін (0,1 мл) суспендують в ацетонітрилі і нагрівають при 10°C у мікрохвильовій печі протягом 1 год. Отриманий осад фільтрують і потім промивають ацетонітрилом, отримуючи коричневу тверду речовину. Очищення (SiO₂, метанол:ДХМ:триетиламін 3:97:0,5) дає зазначену сполуку як безбарвну тверду речовину (230 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,77 (1H, s), 7,86-7,83 (1H, d), 7,56-7,54 (1H, d), 7,48-7,46 (1H, d), 6,93-6,91 (1H, d), 3,70-3,64 (3H, m), 3,56-3,55 (1H, m), 2,46-2,42 (2H, t), 2,16-2,14 (1H, m), 1,85-1,53 (8H, m), 1,32-1,1 (5H, m), 0,96-0,85 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 401,2 (M+H⁺).

Приклад 91

N-[6-хлор-2-[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-5-хінолініл]-циклогексанпропанамід



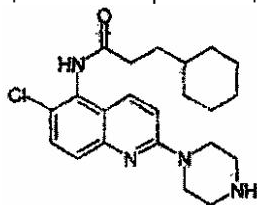
Приготовляють, як у Прикладі 90(b), використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанпропанамід (Приклад 90(a)) (0,16г), N,N'-диметилпропандіамін (0,3мл) і триетиламін (0,1мл). Очищення (SiO_2 , метанол:ДХМ:триетиламін 5:95:0,5, потім ВЕРХ, Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота:ацетонітрил) дає зазначену сполуку як тверду речовину (70мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,85 (1H, s), 8,43 (2H, bs), 7,91-7,89 (1H, d), 7,65-7,63 (1H, d), 7,59 (1H, bs), 7,22-7,2 (1H, d), 3,77-3,74 (1H, t), 2,93-2,31 (1H, t), 2,53-2,55 (2H, t), 2,52 (6H, m), 2,48-2,44 (2H, t), 1,96-1,93 (2H, t), 1,89-1,62 (5H, m), 1,59-1,53 (2H, q), 1,33-1,10 (4H, m), 0,96-0,85 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 417,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 92

N-[6-хлор-2-(1-піперазиніл)-5-хінолініл]-циклогексанпропанамід



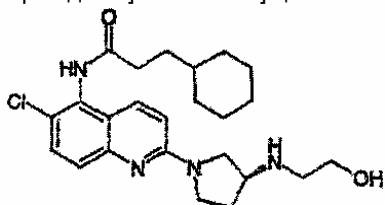
N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-і4Иклогексанпропанамід (Приклад 90(a)) (0,16г), 1,1-диметилетиловий естер 1-піперазинкарбонової кислоти (0,34г), триетиламін (0,15мл) і бромід тетрабутиламонію (80мг) нагрівають при 140°C протягом 1 год. у мікрохвильовій печі. Отриманий осад фільтрують і промивають ацетонітрилом, отримуючи тверду речовину, яку розчиняють у ДХМ, і додають трифлуороцтову кислоту (1мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 3 год., потім концентрують у вакуумі до сухості. Очищення (ВЕРХ, Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота:ацетонітрил, потім на картриджі Variant SCX з метанолом і потім 10% аміаку у метанолі як елюентом) дає зазначену сполуку як білу тверду речовину (30мг).

^1H ЯМР (400МГц, DMSO) δ 9,79 (1H, s), 7,86-7,83 (1H, d), 7,58-7,56 (1H, d), 7,48-7,46 (2H, d), 7,28-7,26 (1H, d), 3,61 (4H, t), 2,8 (4H, m), 2,49-2,42 (2H, t), 1,79-1,53 (7H, m), 1,36-1,1 (4H, m), 0,96-0,85 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 401,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 93

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанпропанамід



Приготовляють, яку Прикладі 50(a), використовуючи N-[2-(3-аміно-1-піролідиніл)-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанпропанамід (Приклад 90(b)) (0,12г), трет-бутилдиметилсилілоксиацетальдегід (51мкл) і триацетоксиборгидрид натрію (0,13г). Сиру суміш очищують (SiO_2 ,

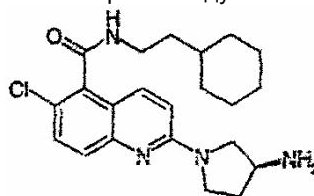
метанол/ДХМ 2:98) і продукт розчиняють у ДХМ. Додають трифлуороцтову кислоту (0,2мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 48 год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок очищують (картридж Varian SCX з метанолом і потім 10% аміаком у метанолі, ВЕРХ Symmetry, 0,1% водний ацетат амонію/ацетонітрил), отримуючи зазначену сполуку як тверду речовину (0,018г).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,76 (1H, s), 7,84-7,82 (1H, d), 7,55-7,52 (1H, d), 7,47-7,45 (1H, d), 6,92-6,90 (1H, d), 3,6-3,4 (6H, m), 2,6 (2H, m), 2,46-2,42 (2H, t), 2,15-2,07 (1H, m), 1,89-1,53 (8H, m), 1,36-1,1 (5H, m), 0,96-0,83 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 445,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 94

Дитрифлуорацетат2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(2-циклогексилетил)-5-хінолінкарбоксаміду



а) 6-хлор-5-хінолінкарбонова кислота

Трет-бутиллітій (1,6мл, 1,7М у пентані) додають до розчину 5-бром-6-хлорхіноліну. (приготовленого, як описано у [Journal of Heterocyclic Chemistry 1967, 4, 410]) (0,3г) у сухому ТГФ при -78°C під нітрогеном. Реакційну суміш перемішують при -78°C 10хвил. і потім бульбашками пропускають діоксид карбону протягом 1хвил. Реакційну суміш перемішують при -78°C ще 10хвил. і потім додають воду (3мл). Реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури, концентрують у вакуумі і залишок розподіляють між водою і етилацетатом. Водний шар сушать виморожуванням і отримують бажану сполуку як тверду речовину (0,3г).

^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO) δ 8,84-8,82 (1H, d), 8,29-8,27 (1H, d), 1,11-1,1 (1H, d), 7,61-7,58 (1H, d), 7,51-7,47 (1H, m).

MS: APCI (+ve) 208 ($\text{M}+\text{H}^+$).

б) 6-хлор-N-(2-циклогексилетил)-5-хінолінкарбоксамід

Оксалілхлорид (0,3мл) додають до суспензії 6-хлор-5-хінолінкарбонової кислоти (Приклад 94(a)) (0,3г) у ДХМ і додають 2 краплі N,N'-ДМФ. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1 год. потім випарюють до олії. Залишок додають до циклогексилетиламінігідрохлориду (0,33г) і триетиламіну (0,6мл) у ДХМ і потім перемішують при кімнатній температурі 1 год. Додають воду і реакційну суміш екстрагують ДХМ. Об'єднану органіку сушать і концентрують. Очищення (SiO_2 , етилацет/ізогексан 50:50) дає бажану сполуку як тверду речовину (0,115г).

^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO) δ 8,97-8,96 (1H, m), 8,73-8,70 (1H, t), 8,11-8,04 (2H, m), 7,84-7,81 (1H, d), 7,67-7,63 (1H, m), 3,39-3,36 (2H, q), 1,76-1,62 (5H, m), 1,50-1,35 (3H, m), 1,30-1,07 (3H, t), 0,96-0,85 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 317,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

с) 6-хлор-5-[[2-циклогексилетил)аміно]карбоніл]-1-гідроксихінолініум

Пероцтову кислоту (1,3мл, 36-40% в оцтовій кислоті) додають до 6-хлор-N-(2-циклогексилетил)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 94(b)) (0,115г) в оцтовій кислоті і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивають 10%-м розчином сульфату натрію і екстрагують ДХМ. Органіку промивають водою, сушать і концентрують. Очищення (SiO₂, метанол/етилацетат 5:95) дає бажану сполуку як тверду речовину (0,05г).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 8,80-8,77 (1H, t), 8,64-8,63 (1H, d), 8,57-8,55 (1H, d), 7,89-7,86 (1H, d), 7,61-7,55 (2H, m), 3,4 (2H, q), 1,90-1,62 (5H, m), 1,50-1,35 (3H, m), 1,25-1,09 (3H, m), 0,96-0,85 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 333,3 (M+H⁺).

d) 2,6-дихлор-N-(2-циклогексилетил)-5-хінолінкарбоксамід

осфорний оксихлорид (2мл) додають до 6-хлор-5-[[2-циклогексилетил)аміно]карбоніл]-1-гідроксихінолініуму (Приклад 94(c)) (0,089г) і суміш нагрівають при 60°C 2год. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і вливають у воду. Водну фазу екстрагують етилацетатом і об'єднану органіку сушать, фільтрують і випарюють, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (0,079г).

MS: APCI (+ve) 351,4 (M+H⁺).

e) дитрифлуорацетат 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(2-циклогексилетил)-5-хінолінкарбоксаміду

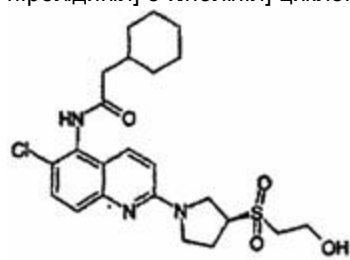
Приготовляють, як у Прикладі 90(b), використовуючи 2,6-дихлор-N-(2-циклогексилетил)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 94(d)) (0,079г), (S)-3-амінопіролідин (0,05г) і триетиламін (0,031мл). Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і очищають (ВЕРХ, Symmetry, 0,1% водна трифлуороцтова кислота:ацетонітрил як елюент), отримуючи зазначену сполуку (0,014г).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 8,65 (1H, bs), 8,11 (3H, bs), 7,84-7,82 (1H, d), 7,65-7,62 (2H, m), 7,11-7,09 (1H, d), 4,12-3,56 (4H, у межах 1/млн), 3,36-3,34 (2H, d), 2,38-2,32 (1H, m), 2,14 (1H, m), 1,76-1,64 (5H, m), 1,46-1,4 (3H, m), 1,23-1,12 (4H, m), 0,93-0,90 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 401,2 (M+H⁺).

Приклад 95

N-(6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)тіо]-1-піролідиніл]-5-хінолініл)-циклогексанацетамід



a) N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)тіо]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Меркаптоетанол (0,073мл) додають до N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(метилсульфоніл)окси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

(Приклад 33(a)) (0,1г) і карбонат калію (0,24г) у сухому N,N'-ДМФ. Реакційну суміш нагрівають при 60°C у мікрохвильовій печі протягом 2год. і потім розподіляють між водою і етилацетатом. Об'єднану органіку промивають розсолем, сушать і концентрують. Очищення (SiO₂, метанол/ДХМ 3:97 як елюент) дає бажану сполуку як тверду речовину (0,05г).

MS: APCI (+ve) 448,1 (M+H⁺).

b) N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)сульфоніл]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

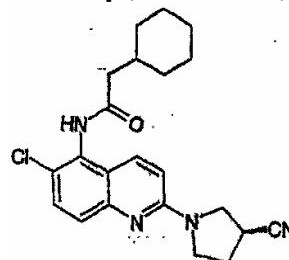
Гідроґенпероксид (0,57мл, 1,25M у метанолі) і p-толуолсульфонілімідазол (0,081г) додають до N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(2-гідроксиетил)тіо]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду (Приклад 95(a)) (0,034г) у метанолі. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і обережно додають 1M гідроксид натрію (0,36мл). Реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури на ніч і потім додають 10мл 10%-го розчину метабісульфіту натрію. Метанол видаляють під зниженим тиском і водний шар екстрагують ДХМ. Об'єднану органіку концентрують у вакуумі. Очищення (SiO₂, метанол/ДХМ 2:98 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (0,04г).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 9,78 (1H, s), 7,90-7,87 (1H, d), 7,60-7,57 (1H, d), 7,53-7,50 (1H, d), 7,04-7,00 (1H, d), 5,22-5,18 (1H, t), 4,19-4,14 (1H, q), 3,87-3,60 (7H, m), 3,37-3,33 (1H, m), 2,4 (2H, m), 233-231 (2H, d), 1,83-1,62 (6H, m), 1,29-1,02 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 480,1 (M+H⁺).

Приклад 96

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-ціано-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



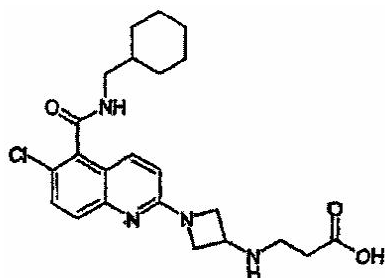
Ціанід літію (4мл, 0,5M у ДМФ) додають до N-[6-хлор-2-[(3R)-3-гідрокси-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду (Приклад 33(a)) (0,21г) у N,N'-ДМФ. Реакційну суміш нагрівають при 50°C 10год., потім додають насичений розчин бікарбонату натрію і реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднану органіку промивають розсолем, сушать і концентрують. Очищення (SiO₂, ізогексан:етилацетат 1:1 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (0,066г).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 9,73 (1H, s), 7,90-7,87 (1H, d), 7,60-7,57 (1H, d), 7,53-7,50 (1H, d), 7,02-6,99 (1H, d), 3,92-3,57 (5H, m), 2,44-2,25 (4H, m), 1,83-1,62 (6H, m), 1,29-1,02 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 397,1 (M+H⁺).

Приклад 97

N-[1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-3-ацетидиніл]-3-аланін



а) 2-(3-аміно-1-ацетидиніл)-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід

1,1-диметилетиловий естер 3-ацетидинілкарбамової кислоти (0,5г) додають до 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)хінолін-5-карбоксаміду (Приклад 43(а)) (0,28г), броміду тетрабутиламонію (0,28г) і триетиламіну (0,5мл) в ацетонітрилі (4мл). Реакційну суміш нагрівають при 120°C у мікрохвильовій печі 1 год., концентрують під зниженим тиском і очищують (SiO₂, метанол:ДХМ 4:96 як елюент). Залишок (0,24г) розчиняють у ДХМ і додають трифлуороцтову кислоту (1мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1 год., концентрують і обробляють 7М аміаком у метанолі. Очищення (картридж Varian SCX з метаном і потім 10%-м аміаком у метані) дає бажану сполуку як тверду речовину (0,1г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,64-8,60 (1H, t), 7,73-7,70 (1H, d), 7,57-7,57 (2H, m), 6,82-6,79 (1H, d), 4,28-4,23 (2H, t), 3,89-3,80 (1H, q), 3,71-3,66 (2H, m), 3,18-3,14 (2H, t), 1,80-1,34 (6H, m), 1,28-0,91 (5H, m).

б) N-[1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-3-ацетидиніл]-β-аланін

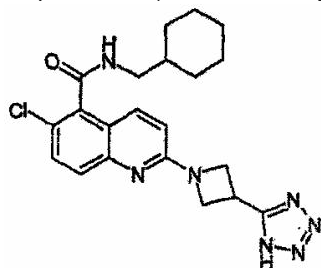
З перемішуванням до розчину 2-(3-аміно-1-ацетидиніл)-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксаміду (Приклад 97(а)) (0,1г) у метанолі (1мл) додають етилакрилат (0,032мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 20 год., додають гідроксид натрію (1мл, 1М) і перемішують ще 72 год. Додають гідрохлорну кислоту (0,5мл, 2М) і реакційну суміш концентрують у вакуумі. Очищення (ВЕРХ - Symmetry, 0,1% водний ацетат амонію/ацетонітрил як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (0,026г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,64-8,60 (1H, t), 7,74-7,71 (1H, d), 7,57-7,49 (2H, m), 6,82-6,79 (1H, d), 4,26-4,21 (2H, t), 3,78-3,68 (3H, m), 3,18-3,13 (2H, t), 2,74-2,69 (2H, t), 2,34-2,27 (2H, m), 1,80-1,60 (6H, m), 1,23-0,85 (5H, m).

MS: APCI (-ve) 443,2 (M-H⁺).

Приклад 98

6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[3-(1H-тетразол-5-іл)-1-ацетидиніл]-5-хінолінкарбоксамід



а) 6-хлор-2-(3-ціано-1-ацетидиніл)-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід

Суміш 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксаміду (Приклад 43(а)) (0,25г, 0,74ммоль), 3-ацетидинкарбонітрилу [див. метод JP 2001172257A), броміду тетрабутиламонію (0,25г) і карбонату калію (0,2г) у N-метилпіролідіноні нафівують при 130°C у мікрохвильовій печі протягом 2 год. Додають воду і реакційну суміш екстрагують ДХМ. Органічну фракцію промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують. Залишок очищують спочатку на картриджі C18 (з елюентом від 10% до 100% метанолу у воду) і потім хроматографією (SiO₂, етилацетат/метанол, від 100:0 до 50:50, як елюент), отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (0,082г).

MS: APCI (+ve) 383,2 (M+H⁺).

б) 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[3-(1H-тетразол-5-іл)-1-ацетидиніл]-5-хінолінкарбоксамід

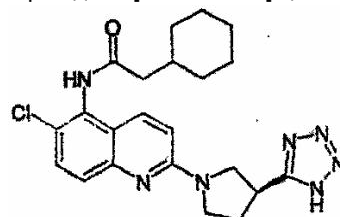
З перемішуванням до розчину 6-хлор-2-(3-ціано-1-ацетидиніл)-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксаміду (Приклад 98(а)) (0,08г) і оксиду дибутилолова (0,017г) у толуолі (5мл) додають азидотриметилсилан (0,08мл). Суміш нагрівають при 100°C 20 год., після чого охолоджують і додають метанол. Розчинник випарюють під зниженим тиском, додають метанол і суміш перемішують 5 хвил., після чого концентрують у вакуумі. Залишок очищують (ВЕРХ, Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота/ацетонітрил), отримуючи зазначену сполуку як тверду речовину (0,033г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 10,51 (1H, s), 8,88-8,87 (1H, t), 8,06-8,03 (1H, d), 7,95-7,91 (2H, m), 7,18 (1H, d), 4,80 (2H, m), 4,20 (1H, m), 4,0° (1H, m), 3,85-3,81 (1H, m), 3,19-3,16 (2H, q), 1,79-1,54 (6H, m), 1,24-0,93 (5H, m).

MS: APQ (+ve) 426,1 (M+H⁺).

Приклад 99

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-(1H-тетразол-5-іл)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



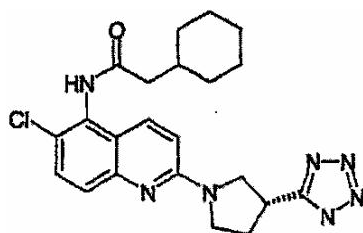
Приготовляють, як у Прикладі 98(б), використовуючи N-[6-хлор-2-[(3S)-3-ціано-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 96) (0,036г). Очищення (картридж Varian NH₂ з метанолом, потім 2% оцтовою кислотою у метанолі як елюентом) дає зазначену сполуку як тверду речовину (0,028г).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 9,77 (1H, s), 7,88-7,85 (1H, d), 7,58-7,55 (1H, d), 7,50-7,47 (1H, d), 7,01-6,98 (1H, d), 4,10-3,61 (5H, m), 2,33-2,25 (3H, m), 1,91-0,93 (11H, m), 0,87-0,82 (1H, t).

MS: APCI (+ve) 440,1 (M+H⁺).

Приклад 100

N-[6-хлор-2-[(3R)-3-(1H-тетразол-5-іл)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



а) N-[6-хлор-2-[(3R)-3-ціано-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Приготовляють, як у Прикладі 96, використовуючи N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[(метилсульфоні)-оксид]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 33(а)) (0,33г) і ціанід літію у N,N'-ДМФ (6мл, 0,5М). Очищення (SiO₂, ізогексан:етилацетат 60:40, як елюент) дає бажану сполуку як тверду речовину (0,066г).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 9,79 (1H, d), 7,91-7,88 (1H, d), 7,61-7,58 (1H, d), 7,53-7,55 (1H, d), 7,03-7,0° (1H, d), 3,90-3,57 (5H, m), 2,44-2,20 (4H, m), 1,83-1,63 (6H, m), 1,29-0,90 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 397,5 (M+H⁺).

б) N-[6-хлор-2-[(3R)-3-(1H-тетразол-5-іл)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

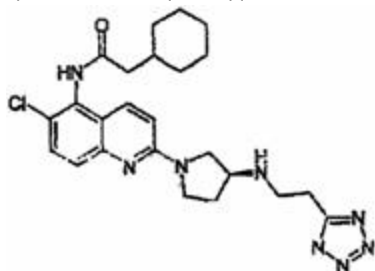
Приготовляють, як у Прикладі 98 (б), використовуючи N-6-хлор-2-[(3R)-3-ціано-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 100(а)) (66 г), оксид дибутилолова (9мг) і азидотриметилсилан (0,06мл). Залишок очищають на іонообмінній колонці (картридж Varian NH₂ з метанолом, потім 3% оцтовою кислотою у метанолі як елюентом). Подальше очищення на іонообмінній колонці (картридж Varian SCX з метанолом, потім 7N аміаком у метанолі як елюентом) дає зазначену сполуку як тверду речовину (11мг).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 9,78 (1H, s), 7,89-7,86 (1H, d), 7,58-7,56 (1H, d), 7,50-7,49 (1H, d), 7,01-6,99 (1H, d), 4,20-3,60 (5H, m), 2,29-2,25 (3H, m), 1,86-1,57 (6H, m), 1,31-0,99 (6H, m).

MS: APCI (+ve) 440,1 (M+H⁺).

Приклад 101

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[[2-(2H-тетразол-5-іл)етиламіно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[[2-(2-ціаноетил)аміно]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 87 (б)) (0,15г), триметилсілазид (0,091мл), оксид дибутилолова (0,009г) і толуол (5мл) нафівують в однорежимній мікрохвильовій печі у герметизованій 10мл колбі при 10°C протягом 30хв. і потім при 120°C ще 120хв. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і промивають толуолом. Тверду речовину перетирають з метанолом і фільтрують, потім розчиняють у гарячому метанолі і очищають

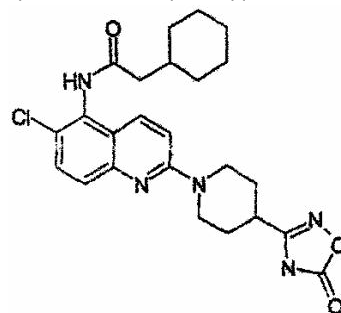
на картриджі Varian SCX (метанол (50мл) і потім аміак у метанолі (0,7М, 50мл) як елюент), отримуючи зазначену сполуку (0,025г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,78 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,49 (1H, d), 6,98 (1H, d), 3,85-3,62 (3H, m), 3,61-3,49 (2H, m), 3,19-3,12 (2H, m), 3,07-3,0° (2H, m), 2,32 (2H, d), 2,30-2,19 (1H, m), 2,09-1,96 (1H, m), 1,89-1,76 (3H, m), 1,76-1,59 (3H, m), 1,35-1,13 (3H, m), 1,12-0,97 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 483,5 (M+H⁺), точка плавл. 220 - 221°C.

Приклад 102

N-[6-хлор-2-[4-(4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



а) N-[2-[4-[аміно(гідроксиіміно)метил]-1-піперидиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

N-[6-хлор-2-(4-ціано-1-піперидиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 113) (0,2г), гідроксиамін (50% (маса/об'єм) у H₂O) (0,23мл) і етанол (2,5мл) нагрівають у мікрохвильовій печі у герметизованій 10мл колбі при 90°C протягом 100хв. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і отриманий осад фільтрують, промивають етанолом і отримують бажану сполуку як тверду речовину (0,18г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,77 (1H, s), 8,79 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,33 (1H, d), 5,33 (2H, s), 4,58 (2H, d), 2,93 (2H, t), 2,36-2,27 (3H, m), 1,87-1,76 (5H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,66-1,53 (3H, m), 1,32-1,12 (3H, m), 1,10-0,98 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 444 (M+H⁺), точка плавл. 246 - 247°C.

б) N-[6-хлор-2-[4-(4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

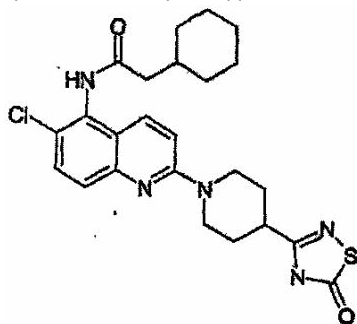
З перемішуванням до розчину N-[2-[4-[аміно(гідроксиіміно)метил]-1-піперидиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду (Приклад 102(а)) (0,1г) і піридину (0,02мл) у ДХМ (5мл) при 0°C додають 2-етилгексилхлорформат (0,064мл). Через 10хв. реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і потім перемішують 2год. Розчинник видаляють у вакуумі і отриману тверду речовину переносять у 10мл мікрохвильову колбу з ізогексаном (3мл) і нагрівають у мікрохвильовій печі при 140°C 20хв. Реакційну суміш фільтрують і тверду речовину вносять у киплячий метанол (20мл) і очищають на картриджі Varian NH₂ (метанол (50мл) і потім оцтова кислота:метанол 10:90 як елюент), отримуючи зазначений продукт (0,042г).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,79 (s, 1H), 7,86 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,36 (1H, d), 4,55 (2H, d), 3,12 (2H, t), 3,0°-2,91 (1H, m), 2,33 (2H, d), 1,95 (2H, d), 1,81 (3H, d), 1,75-1,57 (5H, m), 1,32-1,13 (3H, m), 1,12-0,97 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 470,2 ($M+H^+$), точка плавл. 233 - 235°C.

Приклад 103

N-[6-хлор-2-[4-(4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



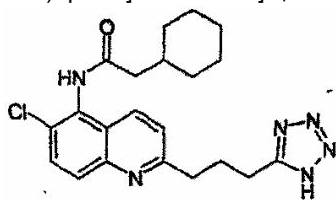
З перемішуванням до розчину N-[2-[4-(аміно(гідроксиіміно)метил]-1-піперидиніл)-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 102(a)) (0,1г) у ТГФ (2мл) додають 1,1'-тіокарбонілдіімідазол (0,042г). Після перемішування протягом 1год. додають діоксид кремнію (1г) у хлороформ:метанолі (5:1) (12мл) і суміш перемішують ще 12год. Розчинник видаляють у вакуумі, отриману тверду речовину вносять у метанол (20мл) і очищують на картриджі Varian NH₂ (метанол (50мл) і потім оцтова кислота/метанол 10:90 як елюент) і отримують зазначений продукт (0,041г).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,79 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,35 (1H, d), 4,57 (2H, d), 3,06 (2H, t), 2,96-2,86 (1H, m), 2,33 (2H, d), 2,02-1,94 (2H, m), 1,88-1,77 (3H, m), 1,75-1,60 (5H, m), 1,32-1,11 (3H, m), 1,11-0,99 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 486,2 ($M+H^+$), точка плавл. 275°C.

Приклад 104

Трифлуорацетат N-[6-хлор-2-[3-(1H-тетразол-5-іл)пропіл]-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду



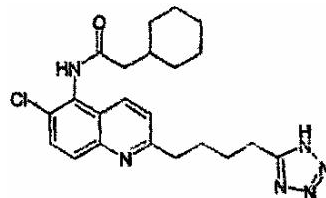
З перемішуванням до розчину N-[6-хлор-2-(3-ціанопропіл)-5-хінолініл]-циклогексанацетаміду (приготовленого, як описано у Прикладі 67 (a)) (100мг) у толуолі (2мл) додають триметилсилілазид (0,07мл) і оксид дибутилолова (6мг). Суміш нагрівають при 10°C 6год. потім залишають охолонути і випарюють. Очищення (ВЕРХ, Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота/ацетонітрил) дає зазначену сполуку як тверду речовину (35мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 10,00 (1H, s), 8,19 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,59 (1H, d), 3,09-2,94 (4H, m), 2,37 (2H, d), 2,23 (2H, quintet), 1,91-1,59 (6H, m), 1,35-0,99 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 413,1/415,1 ($M+H^+$), точка плавл. 140 - 145°C.

Приклад 105

N-[6-хлор-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)бутил]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



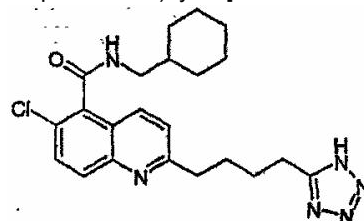
Приготовляють, яку Прикладі 104, використовуючи N-[6-хлор-2-(4-ціанобутил)-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (приготовлений, як описано у Приклад 70(a)) (300мг). Очищення ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водний ацетат амонію/ацетонітрил) дає зазначену сполуку як тверду речовину (70мг).

^1H ЯМР (400МГц, d_6 -DMSO) δ 9,96 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,52 (1H, d), 3,01-2,86 (4H, m), 2,36 (2H, d), 1,93-1,58 (10H, m), 1,34-0,98 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 427,1/429,1 ($M+H^+$), точка плавл. 192 - 195°C.

Приклад 106

6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)бутил]-5-хінолінкарбоксамід



a)

6-хлор-2-(4-ціанобутил)-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід

Приготовляють, як у Прикладі 67 (a), використовуючи 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід (приготовлений, як описано у Прикладі 43 (a)) (500мг) і бром-(4-ціанобутил)-цинк (30мл, 0,5M розчин у ТГФ). Очищення (SiO_2 , метанол:ДХМ 1:200 як елюент) дає бажану сполуку як тверду речовину (600мг).

MS: APCI (+ve) 384,5/386,5 ($M+H^+$).

b)

6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)бутил]-5-хінолінкарбоксамід

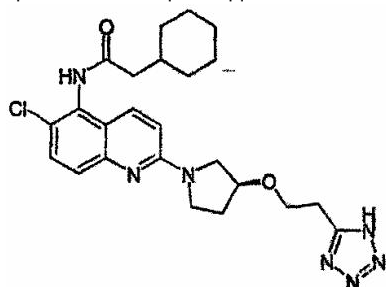
Приготовляють, як у Прикладі 104, використовуючи 6-хлор-2-(4-ціанобутил)-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 106 (a)) (300мг). Очищення (картридж Varian NH₂ з метанолом (100мл) і потім 10% оцтовою кислотою у метанолі (100мл) як елюентом) і подальше очищення (SiO_2 , метанол:ДХМ 5:95 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (80мг).

^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO) δ 8,71 (1H, t), 8,04-7,90 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,56 (1H, d), 3,20 (2H, t), 3,03-2,86 (4H, m), 1,90-1,49 (10H, m), 1,33-0,88 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 427,1/429,1 ($M+H^+$), точка плавл. 90 - 93°C.

Приклад 107

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[2-(1H-тетразол-5-іл)етокси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



а) 1,1-диметилетиловий естер (3S)-3-(2-ціаноетокси)-1-піролідинкарбонової кислоти

Метоксид натрію (1,2г) порціями обережно додають з перемішуванням до суміші 1,1-диметилетилового естеру (3S)-3-гідрокси-1-піролідинкарбонової кислоти (приготовленого, як описано у [Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2003, 13, 3317]) (2г) і акрилонітрилу (5мл) при 0°C під нітрогеном. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 13год. і потім вливають у воду (50мл), після чого екстрагують ДХМ (2×50мл) і об'єднані екстракти промивають водою (50мл), сушать, фільтрують і випарюють. Очищення (SiO₂, метанол:ДХМ 2:98 як елюент) дає бажану сполуку як безбарвне масло (1г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 4,10 (1H, s), 3,70-3,51 (2H, m), 3,39-3,15 (4H, m), 2,77-2,69 (2H, m), 1,96-1,83 (2H, m), 1,42 (9H, s).

б) 3-[(3S)-3-піролідинілокси]-пропаннітрил

З перемішуванням до розчину 1,1-диметилетилового естеру (3S)-3-(2-ціаноетокси)-1-піролідинкарбонової кислоти (Приклад 107(а)) (1г) у ДХМ (10мл) додають трифлуороцтову кислоту (3мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 30хв. і потім концентрують. Очищення (картридж Varian SCX з метанолом і потім 10% аміаком у метанолі як елюентом) дає бажану сполуку (350мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 4,04-3,94 (1H, m), 3,58-3,45 (2H, m), 2,84-2,59 (6H, m), 1,82-1,54 (2H, m), 1,23 (1H, s).

с) N-[6-хлор-2-[(3S)-3-(2-ціаноетокси)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Приготовляють, як у Прикладі 30, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (приготовлен, як описано у Прикладі 1(а)) (400мг) і 3-[(3S)-3-піролідинілокси]-пропаннітрил (Приклад 107 (b)) (350мг). Отриманий осад збирають фільтруванням і промивають ацетонітрилом, отримуючи бажану сполуку як тверду речовину (370мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,77 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,48 (1H, d), 6,97 (1H, d), 4,30 (1H, s), 3,75-3,45 (6H, m), 2,76 (2H, t), 2,32 (2H, d), 2,18-2,04 (2H, m), 1,90-1,59 (6H, m), 1,34-0,96 (5H, m).

д) N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[2-(1H-тетразол-5-іл)етокси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Приготовляють, як у Прикладі 104, використовуючи N-[6-хлор-2-[(3S)-3-(2-ціаноетокси)-1-

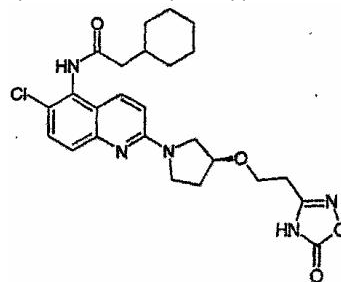
піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 101 (с)) (200мг). Очищення на картриджі Varian NH₂ (метанол і 10% оцтова кислота у метанолі як елюент) і потім на картриджі Varian SCX (метанол 10% аміаку у метанолі) дає зазначену сполуку як тверду речовину (110мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 9,77 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,47 (1H, d), 6,93 (1H, d), 4,25 (1H, s), 3,87-3,74 (2H, m), 3,68-3,52 (3H, m), 3,49-3,36 (1H, m), 3,07 (2H, t), 2,32 (2H, d), 2,05 (2H, s), 1,92-1,58 (6H, m), 1,34-0,96 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 484,2/486,2 (M+H⁺), точка плав. 177-181°C.

Приклад 108

N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[2-(4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)етокси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



а) N-[2-[(3S)-3-[[3-аміно-3-(гідроксиміно)пропіл]окси]-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Приготовляють, як у Прикладі 102(а), використовуючи N-[6-хлор-2-[(3S)-3-(2-ціаноетокси)-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (приготовлений, як описано у Прикладі 107(с)) (200мг). Реакційну суміш концентрують і до залишку додають воду. Фільтрування отриманої суспензії дає бажану сполуку як тверду речовину (200мг).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 9,76 (1H, s), 8,77 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,48 (1H, d), 6,96 (1H, d), 5,34 (2H, s), 4,23 (1H, s), 3,77-3,43 (6H, m), 2,32 (2H, d), 2,21 (2H, t), 2,15-2,03 (2H, m), 1,90-1,58 (6H, m), 1,37-0,95 (5H, m).

б) N-[6-хлор-2-[(3S)-3-[2-(4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл)етокси]-1-піролідиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід

Приготовляють, як у Прикладі 102(б), використовуючи

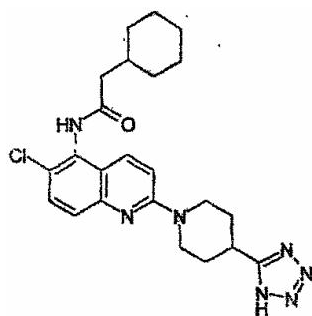
N-[2-[(3S)-3-[[3-аміно-3-(гідроксиміно)пропіл]окси]-1-піролідиніл]-6-хлор-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 108 (а)) (200мг). Очищення (SiO₂, метанол/ДХМ 2:98 як елюент) дає зазначену сполуку як тверду речовину (20мг).

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO) δ 9,63 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,11 (1H, d), 4,38-4,30 (1H, m), 3,86-3,61 (6H, m), 2,76 (2H, t), 2,34 (2H, d), 2,21-2,10 (2H, m), 1,96-1,56 (6H, m), 1,41-0,98 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 500,2/502,102 (M+H⁺), точка плав. 185 - 190°C.

Приклад 109

N-[6-хлор-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



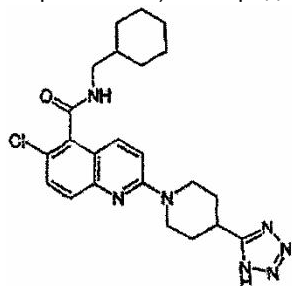
Приготовляють, як у Прикладі 98(b), використовуючи 14-[6-хлор-2-(4-ціано-1-піперидиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетамід (Приклад 113) (0,07г), і отримують зазначену сполуку (0,02г).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,83 (1H, d), 7,51-7,43 (2H, m), 7,17 (1H, d), 4,54 (2H, d), 3,27-3,02 (3H, m), 2,32 (2H, d), 2,06-1,57 (10H, m), 1,36-0,93 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 454/456 (M+H⁺), точка плавл. 295 - 30°C.

Приклад 110

6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксамід



a) 6-хлор-2-(4-ціано-1-піперидиніл)-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід

Приготовляють, як у Прикладі 51, використовуючи 2,6-дихлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 43(a)) (0,25г) і 4-ціанопіперидингидрохлорид (0,25г), і отримують зазначену сполуку (0,27г).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,78 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,17 (1H, d), 4,0° (2H, ddd), 3,51 (2H, ddd), 3,19 (2H, s), 2,99 (1H, dt), 1,99-1,89 (2H, m), 1,82-1,49 (8H, m), 1,30-1,10 (3H, m), 1,04-0,90 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 411/413 (M+H⁺).

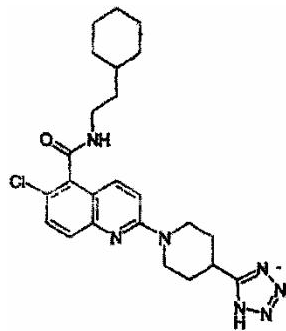
b) 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксамід
Приготовляють, як у Прикладі 98(b), використовуючи 6-хлор-2-(4-ціано-1-піперидиніл)-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 110(a)) (0,25г), і отримують зазначену сполуку (0,15г).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,79 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,21 (1H, d), 4,57 (2H, d), 3,30 (1H, t), 3,13 (2H, t), 2,08 (2H, d), 1,79 (4H, d), 1,73-0,89 (11H, m).

MS: APCI (+ve) 454/456 (M+H⁺), точка плавл. 255 - 257°C.

Приклад 111

6-хлор-N-(2-циклогексилетил)-2-[4-(1H-тетразол-6-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксамід



132

a) 6-хлор-2-(4-ціано-1-піперидиніл)-N-(2-циклогексилетил)-5-хінолінкарбоксамід

Приготовляють, як у Прикладі 51, використовуючи 2,6-дихлор-N-(циклогексилетил)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 94(d)) (0,35г) і 4-ціанопіперидингидрохлорид (0,25г), і отримують зазначену сполуку (0,12г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,59 (1H, t), 7,76 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,37 (1H, d), 4,08-3,98 (2H, m), 3,53 (2H, t), 3,36 (2H, t), 3,21-3,13 (1H, m), 2,02-1,93 (2H, m), 1,81-1,58 (7H, m), 1,49-1,39 (3H, m), 1,27-1,11 (3H, m), 0,97-0,86 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 425/427 (M+H⁺).

b) 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)-1-піперидиніл]-5-хінолінкарбоксамід

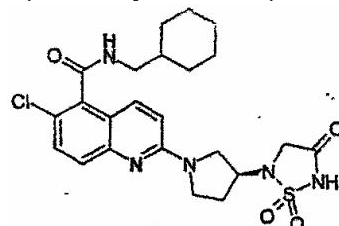
Приготовляють, як у Прикладі 98(b), використовуючи 6-хлор-2-(4-ціано-1-піперидиніл)-N-(2-циклогексилетил)-5-хінолінкарбоксамід (Приклад 111 (a)) (0,12г), і отримують зазначену сполуку (0,07г).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,59 (1H, t), 7,77 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,41 (1H, d), 4,57 (2H, d), 3,43-3,32 (3H, m), 3,20 (1H, t), 2,09 (2H, d), 1,79-1,39 (7H, m), 1,49-1,35 (3H, m), 1,27-1,11 (3H, m), 0,97-0,86 (2H, m).

MS: APCI (+ve) 468/470 (M+H⁺), точка плавл. 252 - 255°C

Приклад 112

6-хлор-N-(циклогексил метил)-2-[(3S)-3-(1,1-діоксид-4-оксо-1,2,5-тіадіазол ідин-2-іл)-1-піролідиніл]-5-хінолінкарбоксамід



a) етиловий естер N-(3S)-1-[6-хлор-5-[[[циклогексилметил)-аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-гліцину

З перемішуванням розчин 2-[(3S)-3-аміно-1-піролідиніл]-6-хлор-N-(циклогексилметил)-5-хінолінкарбоксаміду (приготовленого, як описано у Прикладі 44) (450мг), етил хлорацетату (0,21мл) і триетиламіну (0,33мл) в ацетонітрилі (3мл) нагрівають при 10°C у мікрохвильовій печі протягом 1 год., після чого охолоджують до кімнатної температури і концентрують. Очищення хроматографією (SiO₂, ДХМ: метанол: аміак у метанолі (7М) 96:3:1 як елюент) дає бажану сполуку як тверду речовину (490мг).

MS: APCI (+ve) 473 (M+H⁺).

b) Етиловий естер N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-N-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]сульфоніл]-гліцину

Розчин 2-метил-2-пропанолу (140мг) у ДХМ (2мл) додають протягом 15хв. з перемішуванням до розчину хлорсульфонізоціанату (0,17мл) у ДХМ (16мл) під нітрогеном при 0°C. Суміш залишають нагрітись до кімнатної температури на 2год. і потім протягом 20хв. з перемішуванням додають до розчину етилового естеру N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-гліцину (Приклад 112(a)) (490мг) і триетиламіну (0,25мл) у ДХМ (10мл) під нітрогеном при 0°C. Через 3год. додають деіонізовану воду (10мл), шари відокремлюють і водну фракцію екстрагують ДХМ (2×10мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, отримуючи масло. Очищення хроматографією (SiO₂, ДХМ:метанол 99:1 як елюент) дає бажану сполуку як тверду речовину (670мг).

MS: APCI (+ve) 653/655 (M+H⁺).

c) 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-[(3S)-3-(1,1-діоксид-4-оксо-1,2,5-тіадіазолідин-2-іл)-1-піролідиніл]-5-хінолінкарбоксамід

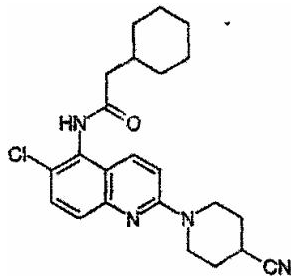
Етиловий естер N-[(3S)-1-[6-хлор-5-[[[(циклогексилметил)аміно]карбоніл]-2-хінолініл]-3-піролідиніл]-N-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]сульфоніл]-гліцину (Приклад 112(b)) (670мг) розчиняють у ДХМ (5мл). Додають трифлуороцтову кислоту (1мл) і суміш перемішують 3год. і потім концентрують. Додають метоксид натрію (25% у метанолі, 3мл) і суміш перемішують під нітрогеном 2год. Продукти концентрують у силікагель і очищують хроматографією (SiO₂, ДХМ:метанол 92:8 як елюент). Додаткове очищення ВЕРХ (Symmetry - 0,1% водна трифлуороцтова кислота/ацетонітрил) дає зазначену сполуку як тверду речовину (20мг).

¹H ЯМР (400МГц, d₆-DMSO) δ 8,80 (1H, t), 8,01-7,88 (2H, m), 7,83-7,76 (1H, m), 7,36-7,27 (1H, m), 7,18-6,95 (1H, m), 3,89-3,68 (7H, m), 3,19 (2H, m), 2,38-2,22 (2H, m), 1,88-1,49 (6H, m), 1,35-1,11 (3H, m), 1,09-0,87 (233, m).

MS: APCI (+ve) 506/508 (M+H⁺).

Приклад 113

N-[6-хлор-2-(4-ціано-1-піперидиніл)-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



Приготовляють, як у Прикладі 51, використовуючи N-(2,6-дихлор-5-хінолініл)-циклогексанацетамід (Приклад 1(a)) (0,10г) і 4-ціанопіперидингидрохлорид (0,21г), і отримують зазначену сполуку (0,08г).

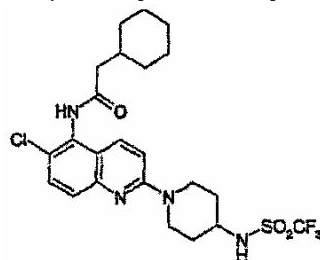
¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,98 (1H, d), 7,62 (2H, s), 7,28 (1H, d), 4,17-4,07 (2H, m), 3,70-3,59 (2H, m), 3,17-3,07 (1H, m), 2,44 (2H, d), 2,13-1,69 (10H, m), 1,47-1,09 (5H, m).

MS: APCI (+ve) 411/413 (M+H⁺), точка плавл. 235-237°C.

Приклад 114

N-[6-хлор-2-[4-

[[[(трифлуорметил)сульфоніл]аміно]-1-піперидиніл]-5-хінолініл]-циклогексанацетамід



До розчину N-(2-(4-аміно-1-піперидиніл)-6-хлор-5-хінолініл)-циклогексанацетаміду (Приклад 32) (0,05г) у ДХМ (5мл), охолодженого до -78°C, під нітрогеном додають триетиламін (0,10мл) і потім трифлюоровий ангідрид (0,12мл). Суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і потім гасять додаванням води (5мл). Додають насичений розчин бікарбонату натрію (5мл), органіку збирають, сушать і концентрують. Очищення (NH₂-іонообмінний картридж з 1% AcOH в ацетонітрилі як елюентом) і потім перетирання з діетиловим етером дають зазначену сполуку (0,02г).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,83 (1H, d), 7,47 (2H, s), 7,14 (1H, d), 4,45 (2H, d), 3,66-3,53 (1H, m), 3,02 (2H, t), 2,37 (2H, d), 1,97-1,44 (8H, m), 1,35-0,93 (7H, m).

MS: APCI (+ve) 533/535 (M+H⁺), точка плавл. 187 - 189°C.

Фармакологічний аналіз

Деякі сполуки, наприклад, бензоїлбензоїл-аденозинтрифосфат (bbATP) відомі як агоністи рецептора P2X₇, який впливає на формування пор у плазматичній мембрані [Drug Development Research (1996), 37(3), p.126]. Отже, коли рецептор активують, використовуючи bbATP у присутності етидіумброміду (флуоресцентна проба для ДНК), спостерігається підвищення флуоресценції внутрішньоклітинного зв'язаного з ДНК етидіумброміду. Це підвищення може бути використане як міра активності рецептора P2X₇ і для оцінювання дії сполуки на рецептор P2X₇.

Згідно з цим, кожна з сполук Прикладів була випробовувана на антагоністичну активність проти рецептора P2X₇. Тести проводили у 96-коміркових плоскодонних мікротитрувальних планшетах, в яких у комірки вносили 250мкл тест-розчину, який містив 200мкл суспензії клітин THP-1 (2,5×10⁶клітин/мл) з 10⁻⁴M етидіумброміду, 25мкл висококалієвого буферного розчину, що містив 10⁻⁵M bbATP, і 25мкл висококалієвого буферного розчину, що містив 3×10⁻³M тест-сполуки. Планшет накривали пластмасовою плівкою і інкубували при 37°C 1год., після чого проводили зчитування флуоресценції з планшету зчитувачем флуоресценції Peririn-Elmer, з збудженням на 520нм, емісією на

595нм, шириною щілини: Ех 15нм, Ет 20нм. Для порівняння bbАТР (агоніст рецептора P2X₇) піридоксал-5-фосфату (антагоніст рецептора P2X₇) застосовували у тесті для контролю. За зчитаними даними для кожної сполуки були обчислені значення pI₅₀ як негативний логарифм концентрації тест-

сполуки, необхідної для зниження активності агоніста bbАТР на 50%. Кожна сполука Прикладів показала антагоністичну активність при значенні pI₅₀>5,5. Наведена нижче таблиця містить значення pI₅₀ для деяких сполук.

Сполука Прикладу No.	pI ₅₀
5	6,9
17	7,6
20	6,9
28	7,4
33	7,6
37	7,3
42	6,5
73	7,4
102	6,7
112	6,5
24	6,3