

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

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

Позитивно корелюються високі рівні ЛНЩ-холестеролу і тригліцериду, в той час як високі рівні ЛВЩ-холестеролу негативно корелюються з ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань. Таким чином, дисліпідемія не є унітарним профілем ризику для виникнення ЗКС, але може включати один або більшу кількість ліпідних відхилень від норми.

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

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

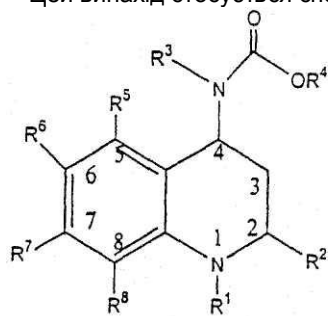
Таким чином, хоча існують різноманітні антисклеротичні агенти, продовжує існувати потреба і продовжується пошук в цій галузі інших терапевтичних агентів.

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

Патент США №5231102 описує клас 4-заміщених-1,2,3,4-тетрагідрохінолінів, що мають карбоксильну групу (або групу, що перетворюється в неї in vivo) в 2-позиції, що є специфічними антагоністами рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) і використовуються при лікуванні і/або попередженні нейродегенеративних захворювань.

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

Цей винахід стосується сполук Формули I:



Формула I

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

де R¹ є воднем, Y, W-X або W-Y;

де W є карбонілом, тіокарбонілом, сульфінілом або сульфонілом;

X є -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y або -N(Y)₂;

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

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

де згаданий Z замісник є, необов'язково, незалежно моно-, ди- або три-заміщеним галогеном, (C₂-

ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є також, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти атомів фтору; і

де R⁵ і R⁶, або R⁶ і R⁷, і/або R⁷ і R⁸ можуть також бути взяті разом і можуть утворювати, принаймні, одне 4-8 членне кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим, що необов'язково має від одного до трьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згадане кільце або кільця утворені R⁵ і R⁶, або R⁶ і R⁷, і/або R⁷ і R⁸ є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеними, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом, (C₂-C₆)алкенілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтію, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтію, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник є також, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти атомів фтору; при умові, що коли R² є карбоксилем або (C₁-C₆)алкілкарбоксилем, тоді R¹ не є воднем.

Переважна група сполук, позначена як група А, вміщує такі сполуки, що мають Формулу I, як показано вище, де

R² є бета;

C⁴ азот є бета;

R¹ є W-X;

W є карбонілом, тіокарбонілом або -SO₂;

X є -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- або -N(Y)₂;

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

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

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

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

де згадане R² кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкоксикарбонілом;

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

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

R⁴ є (C₁-C₄)алкілом;

R⁶ і R⁷ кожна є, незалежно, H, галогеном, T або (C₁-C₆)алкілом, згаданий (C₁-C₆)алкіл, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору або згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, моно-заміщеним T;

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

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

R⁵ і R⁸ є H,

і їх фармацевтично прийнятні солі.

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

W є карбонілом;

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

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

де згадане V кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, нітро, ціано або оксо, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; R² є повністю насиченим (C₁-C₄) нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом; або згадана R² є повністю насиченим 3-5 членним кільцем; де згаданий R² ланцюг або кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном; R⁶ і R⁷ кожна є, незалежно, воднем, галогеном або (C₁-C₆)алкілом, згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; і їх фармацевтично прийнятні солі.

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

Q є метилом і V є фенілом або піридинілом;

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

Особливо переважними сполуками Формули I є сполуки:

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

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

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

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

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

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

і фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук.

Особливо переважними сполуками Формули I є сполуки:

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

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

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

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

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

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

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

і їх фармацевтично прийнятна сіль.

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

а. Y є ізопропілом;

R² є ізопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є метилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

б. Y є ізопропілом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом; R⁴ є метилом; R⁶ є хлором; і R⁷ є H;

в. Y є ізопропілом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-дихлорфенілметилом;

R⁴ є метилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

г. Y є трет-бутилом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є метилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

д. Y є ізопропілом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом; R⁴ є метилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

е. Y є ізопропілом;

R² є циклобутилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є метилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

є. Y є ізопропілом;

R² є етилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є метилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

ж. Y є ізопропілом;

R² є метоксиметилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є метилом;

R⁶ є трифторметилом; і

R⁷ є H;

з. Y є 2-гідроксиетилом;

R² є етилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є метилом;

R⁶ є трифторметилом; i

R⁷ є H;

i. Y є етилом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є метилом;

R⁶ є трифторметилом; i

R⁷ є H;

и. Y є етилом;

R² є етилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є метилом;

R⁶ є трифторметилом; i

R⁷ є H;

к. Y є н-пропілом;

R² є циклопропілом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є метилом;

R⁶ є трифторметилом; i

R⁷ є H; i

л. Y є н-пропілом;

R² є етилом;

R³ є 3,5-біс-трифторметилфенілметилом;

R⁴ є метилом;

R⁶ є трифторметилом; i

R⁷ є H; i фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук.

Іншими переважними сполуками є сполуки:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

i фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук.

Переважна група сполук, позначених як група Д, містить такі сполуки Формули I, як показано вище, де

R² є бета;

C⁴ азот є бета;

R¹ є W-X;

We карбонілом, тіокарбонілом або сульфонілом;

X є -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- або -N(Y)₂;

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

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

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

R² є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 1-4 членним нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, де вуглеці, інші ніж зв'язуючий вуглець, можуть, необов'язково, бути заміненими одним гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, де згаданий атоми

вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеними, незалежно, галогеном, згаданий вуглець є, необов'язково, моно-заміщеним оксо, згаданий вуглець є, необов'язково, моно-заміщеним гідрокси, згаданий атом сірки є, необов'язково, моно- або ди-заміщеним оксо, згаданий атом азоту є, необов'язково, моно- або ди-заміщеним оксо; або згадана R^2 є частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим 3-5 членним кільцем, що необов'язково має один гетероатом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де згадане R^2 кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси або (C_1-C_6) алкоксикарбонілом;

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

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

R^4 є (C_1-C_4) алкілом; і

R^5 і R^6 , або R^6 і R^7 , або R^7 і R^8 узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим п'яти або шестичленним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згадане кільце, утворене R^5 і R^6 , або R^6 і R^7 , або R^7 і R^8 є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкілсульфонілом, (C_1-C_4) алкенілом, гідрокси, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C_1-C_4) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіном, де згаданий (C_1-C_4) алкільний замісник є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, гідрокси, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C_1-C_4) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіном або згаданий (C_1-C_4) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

при умові, оскільки можливі випадки, що R^5 , R^6 , R^7 і/або R^8 не утворюючи кільце є воднями;

і їх фармацевтично прийнятні солі.

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

R^2 є бета;

C^4 азот є бета;

R^1 є W-Y;

W є карбонілом, тіокарбонілом або сульфонілом;

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

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

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

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

де згадане R^2 кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси або (C_1-C_6) алкоксикарбонілом;

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

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

R^4 є (C_1-C_4) алкілом;

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

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

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

де згадане кільце, утворене R^6 і R^7 є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкілсульфонілом, (C_2-C_4) алкенілом, гідрокси, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C_1-C_4) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_4) алкіламіном, де згаданий (C_1-C_4) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

R^5 і R^8 є H; і

їх фармацевтично прийнятні солі.

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

R^2 є бета;

C⁴ азот є бета;

R¹ є Y;

Y є (C₂-C₆)алкенілом або (C₁-C₆)алкілом, згаданий (C₁-C₆)алкеніл або (C₁-C₆)алкіл, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згаданий (C₂-C₆)алкеніл або (C₁-C₆)алкіл, необов'язково, моно-заміщені Z;

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

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

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

де згадане R² кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкоксикарбонілом;

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

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

R⁴ є (C₁-C₄)алкілом;

R⁶ і R⁷ кожна є, незалежно, (C₁-C₆)алкілом або (C₁-C₆)алкокси, згаданий (C₁-C₆)алкільний або (C₁-C₆)алкокси замісники, необов'язково мають від одного до дев'яти атомів фтору або згаданий (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, моно-заміщені T,

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

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (d-Оалкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або R⁶ і R⁷ узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим п'яти або шестичленним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згадане кільце, утворене R⁶ і R⁷ є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкілсульфонілом, (C₂-C₄)алкенілом, гідрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₄)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₄)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; R⁵ і R⁸ є H; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Переважаюча група сполук, позначених як група Ж, містить сполуки, що мають Формулу I, як показано вище, де R² є бета; C⁴ азот є бета; R¹ є Z;

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

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

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

де згадане R² кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкоксикарбонілом;

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

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

R⁴ є (C₁-C₄)алкілом;

R⁶ і R⁷ кожна є, незалежно, (C₁-C₆)алкілом або (C₁-C₆)алкокси, згаданий (C₁-C₆)алкільний або (C₁-C₆)алкокси замісники, необов'язково мають від одного до дев'яти атомів фтору або згаданий (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, моно-заміщені T;

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

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₆)алкілом, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкілоксикарбонілом, моно-

N- або ди-N,N-(C₁-C₆)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₆)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; або R⁶ і R⁷ узяті разом і утворюють кільце, що є частково насиченим або повністю ненасиченим п'яти або шестичленним кільцем, що необов'язково має від одного до двох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, сірки і кисню;

де згадане кільце, утворене R⁶ і R⁷ є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом, (C₁-C₄)алкенілом, гідрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₄)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₄)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

R⁵ і R⁸ є H; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Переважна група сполук, позначених як група 3, містить сполуки, що мають Формулу I, як показано вище, де

R² є бета;

C⁴ азот є бета;

R¹ є W-Z;

W є карбонілом, тіокарбонілом або сульфонілом;

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

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

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

де згадане R² кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкоксикарбонілом;

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

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

R⁴ є (C₁-C₄)алкілом;

R⁶ і R⁷ кожна є, незалежно, (C₁-C₆)алкілом або (C₁-C₆)алкокси, згаданий (C₁-C₆)алкільний або (C₁-C₆)алкокси замісники, необов'язково, мають від одного до дев'яти атомів фтору або згаданий (C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкільний замісники, необов'язково, моно-заміщені T;

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

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

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

де згадане кільце, утворене R⁶ і R⁷ є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C₁-C₄)алкілом, (C₁-C₄)алкілсульфонілом, (C₁-C₄)алкенілом, гідрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, аміно, нітро, ціано, оксо, карбокси, (C₁-C₄)алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N-(C₁-C₄)алкіламіном, де згаданий (C₁-C₄)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору; R⁵ і R⁸ є H; або їх фармацевтично прийнятні солі.

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

R² є бета;

C⁴ азот є бета;

R¹ є W-X;

W є карбонілом, тіокарбонілом або сульфонілом;

X є -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- або -N-(Y)₂-;

Y для кожного випадку є, незалежно, Z або (C₁-C₄)алкілом, згаданий (C₁-C₄)алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору або згаданий (C₁-C₄)алкіл, необов'язково, моно-заміщений Z;

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

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

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

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

де згадане R^2 кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси або (C_1-C_6) алкоксикарбонілом;

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

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

R^4 є (C_1-C_4) алкілом;

принаймні, одна з R^6 і R^7 є (C_1-C_4) алкокси і принаймні одна з R^6 і R^7 є (C_1-C_6) алкілом, згадані (C_1-C_6) алкільний і (C_1-C_4) алкокси замісники, необов'язково мають від одного до дев'яти атомів фтору або згадані (C_1-C_6) алкільний і (C_1-C_4) алкокси замісники, необов'язково, моно-заміщені T;

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

де згаданий T замісник є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкілію, зміню, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкілоксикарбонілом, моно-N- або ди-N,N- (C_1-C_6) алюлам1ном, де згаданий (C_1-C_6) алкільний замісник, необов'язково, має від одного до дев'яти атомів фтору;

R^5 і R^8 є H; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Ще один інший аспект цього винаходу стосується способу лікування атеросклерозу, периферійного васкулярного захворювання, дісліпідемії, гіпербеталіпопротеїнемії, гіпоальфаліпопротеїнемії, гіперхолестеролемії, гіпертригліцеридемії, спадкової гіперхолестеролемії, кардіоваскулярних захворювань, ангіни, ішемії, серцевої ішемії, удару, інфаркту міокарда, реперфузивних ушкоджень, ангіопластичного рестенозу, гіпертензії, васкулярних ушкоджень спричинених діабетом, ожиріння або ендотоксемії у ссавця (включаючи людину, що є або чоловіком, або жінкою), що полягає у призначенні ссавцю, що потребує лікування атеросклерозу, периферійного васкулярного захворювання, дісліпідемії, гіпербеталіпопротеїнемії, гіпоальфаліпопротеїнемії, гіперхолестеролемії, гіпертригліцеридемії, спадкової-гіперхолестеролемії, кардіоваскулярних захворювань, ангіни, ішемії, серцевої ішемії, удару, інфаркту міокарда, реперфузивних ушкоджень, ангіопластичного рестенозу, гіпертензії, васкулярних ушкоджень спричинених діабетом, ожиріння або ендотоксемії, лікувальної кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ще один інший аспект цього винаходу стосується способу лікування ішемії у ссавця (включаючи людину),

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування гіперхолестеролемії у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування гіперхолестеролемії кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування гіпертригліцеридемії у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування гіпертригліцеридемії кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування спадкової-гіперхолестеролемії у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування спадкової-гіперхолестеролемії кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування ангіни у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування ангіни кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування ішемії у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування ішемії кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування серцевої ішемії у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування серцевої ішемії кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування удару у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування удару кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування інфаркту міокарда у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування інфаркту міокарда кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування реперфузивних ушкоджень у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування реперфузивних ушкоджень кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування ангіопластичного рестенозу у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування ангіопластичного рестенозу кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування гіпертензії у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування гіпертензії кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування васкулярних ушкоджень спричинених діабетом у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування васкулярних ушкоджень спричинених діабетом кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування ожиріння у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування ожиріння кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування ендотоксемії у ссавця (включаючи людину), які містять ефективну для лікування ендотоксемії кількість сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується фармацевтичної комбінованої композиції, що включає терапевтично ефективну кількість композиції, що містить

першу сполуку, згадану першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми;

другу сполуку, згадану другою сполукою є інгібітор HMG-CoA редуктази, інгібітор секреції протеїну, що переносить мікосомальний тригліцерид (ППМТ)/Аро В, активатор PPAR, інгібітор повторного поглинання жовчної кислоти, інгібітор абсорбції холестеролу, інгібітор синтезу холестеролу, фібрат, ніацин, іонообмінну смолу, антиоксидант, інгібітор ACAT або секвестрант жовчної кислоти; і/або, необов'язково, фармацевтичний носій.

Переважно, другою сполукою є інгібітор HMG-CoA редуктази або інгібітор секреції МТР/Аро В.

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

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

першій сполуки, згадану першою сполукою є сполука Формули I її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми;

і
другої сполуки, згадану другою сполукою є інгібітор HMG-CoA редуктази, інгібітор секреції ППМТ/Аро В,

активатор PPAR, інгібітор повторного поглинання жовчної кислоти, інгібітор абсорбції холестеролу, інгібітор синтезу холестеролу, фібрat, ніацин, іонобмінну смолу, антиоксидант, інгібітор ACAT або секвестрант жовчної кислоти, де кількості першої і другої сполук підібрані таким чином, що дають терапевтичний ефект.

Переважаю, другою сполукою вищезгаданого способу є інгібітор HMG-CoA редуктази або інгібітор секреції MTP/Аро В.

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

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

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

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

Переважаю, другою сполукою є інгібітор HMG-CoA редуктази або інгібітор секреції MTP/Аро В.

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

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

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

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

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

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

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

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

Наступними характерними прикладами шестичленних кілець є 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, піридил, піперидиніл, 1,2-діоксиніл, 1,3-діоксиніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, тіоморфолініл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піперазиніл, 1,3,5-триазиніл-1,2,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, 1,3,5-тритіаніл, 4Н-1,2-оксазиніл, 2Н-1,3-оксазиніл, 6Н-1,3-оксазиніл, 6Н-1,2-оксазиніл, 1,4-оксазиніл, 2Н-1,2-оксазиніл, 4Н-1,4-оксазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 1,4-оксазиніл, о-ізоксазиніл, п-ізоксазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 1,2,6-оксатіазиніл, 1,4,2-оксадіазиніл та 1,3,5,2-оксадіазиніл.

Наступні характерні приклади семічленних кілець включають азепиніл, оксепиніл і тієпиніл

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

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

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

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

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

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

Якщо використовується тут, термін "моно-N- або ди-N,N-(C₁-C_x)алкіл..." стосується (C₁-C_x)алкільного замісника взятого незалежно, коли він є ди-N,N-(C₁-C_x)алкілом...(x стосується цілого числа).

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

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

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

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

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

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

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

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

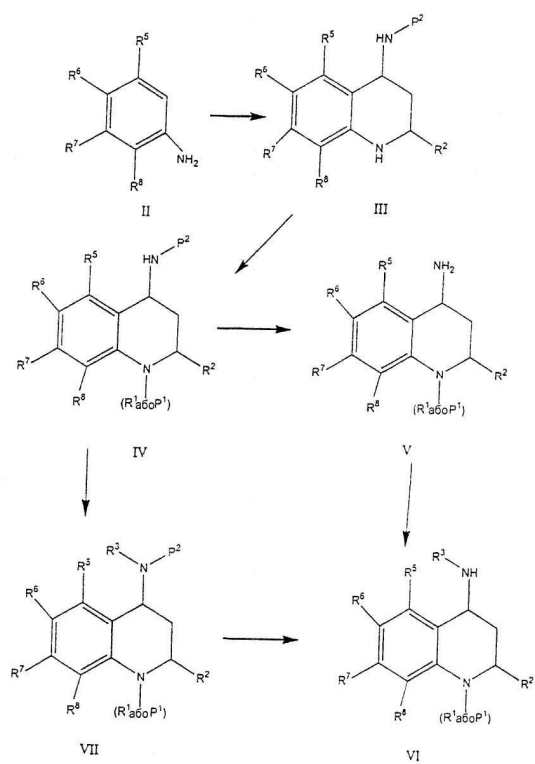
Зрозуміло, що сполуки цього винаходу можуть існувати в радіоміченій формі, тобто згадані сполуки можуть містити один або більшу кількість атомів, що мають атомну масу або масове число, що відрізняється від природної атомної маси або масового числа. Радіоізотопи водню, вуглецю, фосфору, фтору та хлору включають ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F та ³⁶Cl, відповідно. Сполуки цього винаходу, їх проліки або фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук або згаданих проліків, що містять такі радіоізотопи і/або радіоізотопи інших атомів входять в рамки цього винаходу. Особлива перевага надається радіоізотопам трітійу, тобто ³H і вуглецю-14, тобто ¹⁴C, завдяки тому, що їх легко одержувати і детектувати. Радіомічені сполуки Формули I цього винаходу і їх проліки можна одержати застосовуючи добре відомі спеціалістам в цій галузі способи. Такі радіомічені сполуки можуть бути одержані здійснивши методики описані в Схемах і/або в Прикладах і Приготуваннях приведених нижче шляхом заміщення нерадіомічених реагентів радіоміченими реагентами.

ДТТ означає дитіотреїтол. ДМСО означає диметилсульфоксид. ЕДТА означає етилендіамінтетраоцтову кислоту.

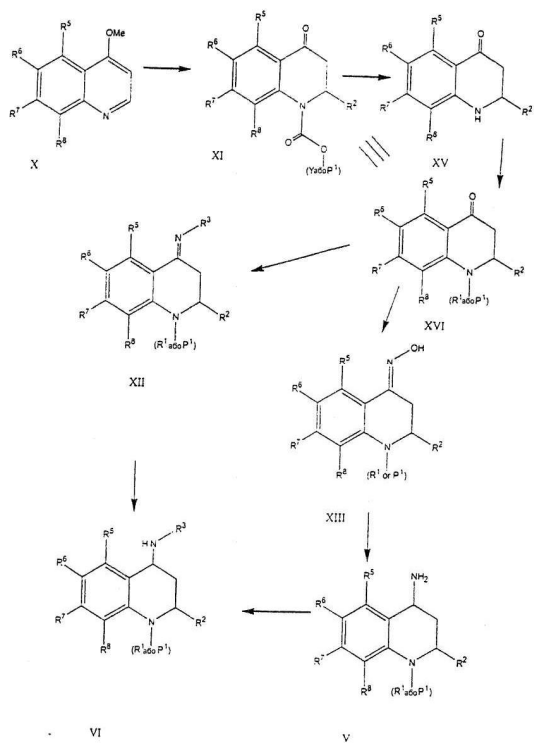
Інші особливості і переваги цього винаходу будуть зрозумілі з цього опису і формули винаходу, яка описує цей винахід.

В основному сполуки цього винаходу можуть бути одержані за способами, які включають способи аналогічні відомим з хімічної літератури, зокрема, в світлі опису приведенного тут. Деякі способи одержання сполук цього винаходу забезпечуються наступним описом винаходу і проілюстровані на наступних реакційних схемами. Інші способи можуть бути описані в експериментальному розділі.

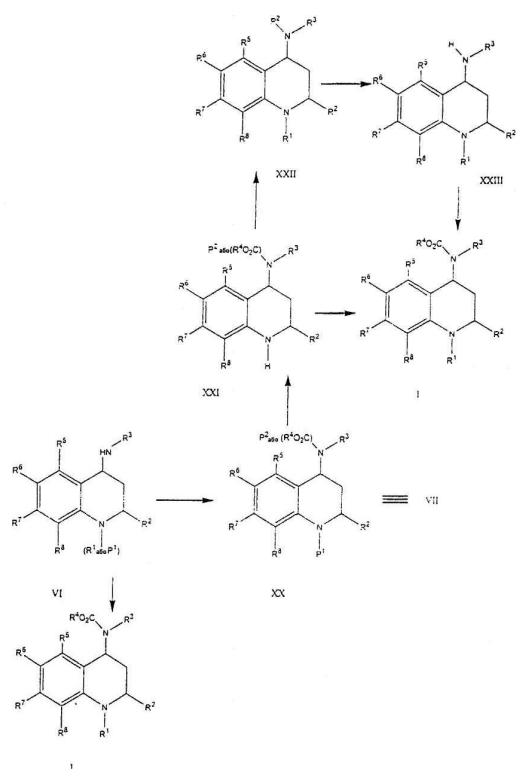
CXEMA I



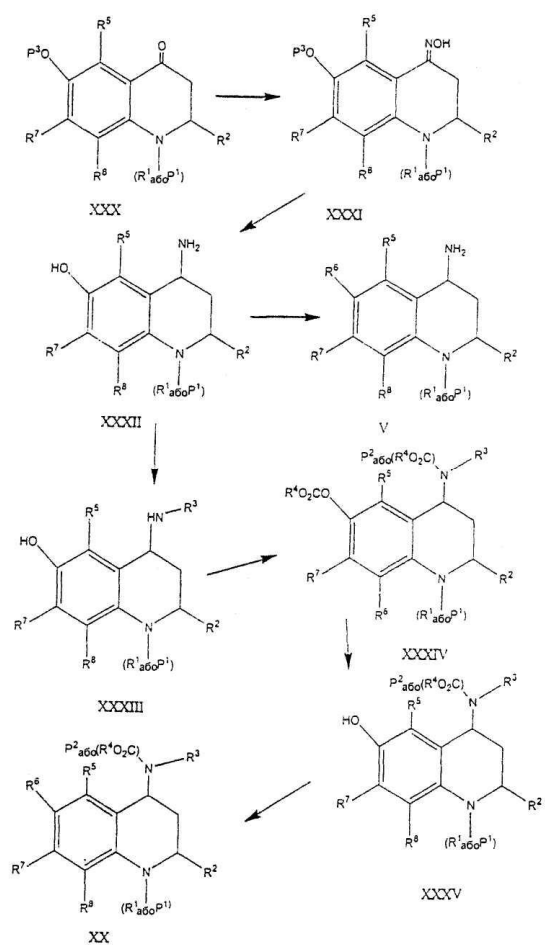
CXEMA II



CXEMA III



CXEMA IV



Chemical reaction scheme showing the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives (L, LVI, LVI, LII, LIII, LIV, LV) from a substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (L).

The scheme illustrates the following transformations:

- L** (starting material) is converted to **LVI** via a reaction with HOC(O)X^1 .
- LVI** is converted to **LVI** via a reaction with $\text{R}^{13}\text{R}^{11}\text{NC(O)X}^1$.
- LVI** is converted to **LII** via a reaction with HOCH_2X^1 .
- LII** is converted to **LIII** via a reaction with $\text{HY}'\text{CH}_2\text{X}^1$.
- LIII** is converted to **LIV** via a reaction with $\text{R}^{13}\text{R}^{11}\text{NC(O)X}^1$.
- LIV** is converted to **LV** via a reaction with $\text{R}^{13}\text{R}^{11}\text{NC(O)X}^1$.

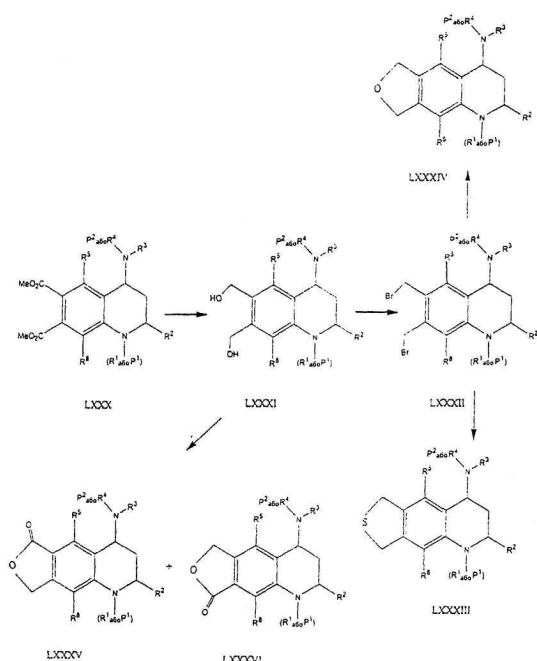
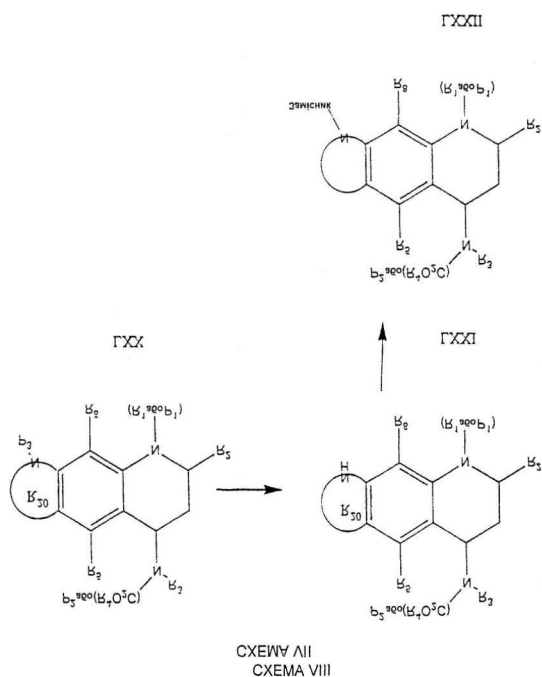
The structures are labeled L, LVI, LVI, LII, LIII, LIV, and LV.

Chemical reaction scheme showing the synthesis of halogenated quinoxaline derivatives:

LX (Starting material) is converted to **LXI** (Intermediate with O_2N group).

LXI is converted to **LXII** (Intermediate with H_2N group).

LXII is converted to **LXIV** (Final product, labeled **Галоген**).



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

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

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

Тетрагідрохінолін Формули III одержують шляхом обробки прийнятного ароматичного аміну Формули II потрібним карбоксальдегідом в інертному розчиннику, такому як вуглеводень (наприклад, гексан, пентан або циклогексан), ароматичний вуглеводень (наприклад, бензол, толуол або ксилен), галогенвуглець (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетраглідрид вуглецю або дихлоретан), етер (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, діоксан, диметоксидетан, метил трет-бутиловий етер, і т.і.), нітрл (наприклад, ацетонітрл або пропіонітрл), нітроалкан (наприклад, нітрометан або нітробензол),

переважно дихлорметан з дегітруючим агентом (наприклад, сульфат натрію або сульфат магнію) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом 1-24 годин (переважно, 1 годину). Одержаний розчин обробляють придатно заміщеним (наприклад, бензилоксикарбонілом, т-бутоксикарбонілом, метоксикарбонілом, формілом-, ацетилом-, діалілом- або дибензілом-), переважно карбоксибензилокси-, N-вінілом і кислотою Л'юїса (наприклад, трифторидом бору, ефіратом трифториду бору, хлоридом цинку, тетрахлоридом титану, трихлоридом заліза, трихлоридом алюмінію, дихлоридомалкілалюмінію, хлоридомдіалкілалюмінію або трифлатом ітербію (III)); переважно ефіратом трифториду бору) або протонною кислотою, такою як галогенводнева кислота (наприклад, фтор, хлор, бром або йод), алкілсульфоною кислотою (наприклад, п-толуол, метан або трифторметан) або карбоною кислотою (наприклад, мурашиною, оцтовою, трифтороцтовою або бензойною) при температурі від приблизно -78°C до приблизно 50°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом 0,1-24 годин (переважно, 1 годину).

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

Сполуки Формули IV, де R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸ є такими як описано вище і P¹ і P² є захисними групами, можуть бути одержані з відповідного аміну Формули III використовуючи різноманітні реакції аміну шляхами відомими спеціалісту в цій галузі.

Таким чином, сполуки Формули IV, де R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸ є такими як описано вище і P¹ і P² є прийнятними різними захисними групами для аміно замісників одержують з відповідного тетрагідроксіноліну Формули III використовуючи стандартні методики для перетворення амінів у функціональні групи описані для R¹ вище, дивіться Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations. VCH Publishers Inc., New York, 1989 і Jerry March, Advanced Organic Chemistry. John Wiley & Sons, New York, 1985. Наприклад, сполуку Формули III обробляють прийнятим карбонілхлоридом, сульфонілхлоридом або сульфінілхлоридом, ізоціанатом або тіоізоціанатом в полярному апротонному розчиннику (переважно, дихлорметані) в присутності основи (переважно, піридину) при температурі від приблизно -78°C до приблизно 100°C (переважно, починали з 0°C і поступово нагріваючи до кімнатної температури) протягом 1-24 годин (переважно, 12 годин).

Карбамати і сечовини Формули IV (де R¹ є W=C(O), X=O-Y, S-Y, N(H)-Y або NY₂) можуть бути одержані з амінів Формули III через відповідні карбамоїлхлориди шляхом обробки аміну Формули III розчином фосгену в вуглеводневому розчиннику (переважно, толуолі) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 200°C (переважно, при температурі кипіння) протягом часу від 0,1 до 24 годин (переважно, 2 години).

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

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

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

Сполуки Формули IV, де R¹ є Y, можуть бути одержані використовуючи методи введення Y замісників, таких як алкільний або алкілзв'язаний замісник, відомі спеціалістам в цій галузі. Методи включають, наприклад, формування аміду з аміну Формули III і активування карбоксильної групи з наступними відновленням аміду бораном в етерному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Альтернативно, алкільний або алкілзв'язаний замісник можуть бути прикріпленими відновленням після конденсування аміну Формули III з необхідним карбонілом, що містить реактант. Також, амін може бути підданий реакції з прийнятим алкіл або арилгалогідом відповідно до методів відомих спеціалісту в цій галузі.

Таким чином, амін Формули III і кислоту (наприклад, галогенвмісну, сірчану, сульфонову або карбонову, переважно оцтову) обробляють прийнятим карбонілом, що містить реактант в полярному розчиннику (переважно, етанолі) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від приблизно 0,1 до 24 годин (переважно, 1 годину) з наступною обробкою гідридом (наприклад, боргідридом натрію, ціаноборгідридом натрію, переважно триацетоксиборгідридом натрію) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом 0,1-100 годин (переважно, 5 годин).

Амін Формули V, де R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸ є такими як описано вище і P¹ є захисною групою, може бути одержаний з відповідної сполуки Формули IV шляхом зняття захисту (P²) використовуючи методи відомі спеціалісту в цій галузі, включаючи гідроліз, що полягає в обробці кислотою (наприклад, трифтороцтовою кислотою, бромоводневою), основою (гідроксидом натрію), або реакцією з нуклеофілом (наприклад, метиліолатом натрію, ціанідом натрію і т.і.) і для триалкілсилілетоксикарбонільної групи використовують фториди (наприклад, тетрабутиламонію фторид). Для видалення бензилоксикарбонільної групи, гідроліз проводять обробляючи сполуку Формули IV гідридом (наприклад, при тиску водню 1-10 атмосфери, в циклогескані або форміаті амонію) в присутності придатного каталізатору (наприклад, 5-20% паладію на вугіллі, гідроксиду паладію; переважно, 10% паладію на вугіллі) в полярному розчиннику (наприклад, метанолі, етанолі або етилацетаті; переважно, етанолі) при температурі від приблизно -78°C до приблизно 100°C, переважно при кімнатній температурі, протягом 0,1-24 годин, переважно 1 годину.

Сполуки Формули VI, де R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸ є такими як описано вище і P¹ є захисною групою, як описано вище, можуть бути одержані з відповідного аміну Формули V використовуючи різноманітні реакції

аміну відомі спеціалісту в цій галузі.

Вторинний амін Формули VI, де R^3 є такою, як описано вище, може бути одержаний використовуючи методи відомі спеціалісту в цій галузі шляхом відновлення R^3 замісників, таких як алкільний або алкільзв'язаний замісник, відомі спеціалістам в цій галузі. Методи включають, наприклад, формування амідів з аміну Формули V і активування карбоксильної групи з наступними відновленням амідів бораном в етерному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Альтернативно, алкільний або алкільзв'язаний замісник може бути прикріплений відновленням прийнятного іміну, імін одержується конденсацією аміну Формули V з необхідним карбонілом, що містить реактант. Також, амін Формули V може бути підданий реакції з прийнятним алкільгалогенідом відповідно до методів відомих спеціалісту в цій галузі.

Таким чином, амін Формули V і кислоти (наприклад, галогенвмісну, сірчану, сульфонову або карбонову, переважно хлорводневу) обробляють прийнятним карбонілом, що містить реактант в полярному розчиннику (переважно, дихлорметані) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від приблизно 0,1 до 24 годин (переважно, 1 годину) з наступною обробкою гібридом (наприклад, боргібридом натрію або ціаноборгібридом натрію, переважно триацетоксиборгібридом натрію) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом 0,1-100 годин (переважно, 5 годин).

Сполуки Формули VII, де R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є такими як описано вище і P^1 і P^2 є захисними групами, можуть бути одержані з відповідної сполуки Формули IV за методами відовими спеціалісту в цій галузі; наприклад, методами описаними для введення R^3 замісника вище у перетворенні сполуки Формули V у сполуку Формули VI. Слідуючи цьому, відповідна сполука Формули VI може бути одержана з сполуки Формули VII шляхом прийнятного зняття захисту, такому як методи описані вище для перетворення сполуки Формули IV у сполуку Формули V.

Коли R^3 є H і R^4 є такою, як описано вище, R^4 може представляти R^3 в Формулах VI і VII на Схемі I, таким чином, забезпечується схема синтезу для таких сполук.

Відповідно до Схеми II, дигідрохінолони Формули XI, де R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і Y є такими як описано вище і P^1 є захисною групою, можуть бути одержані з відповідних хінолінів Формули X шляхом обробки їх металорганічною сполукою і хлорформіатом з наступним гідролізом.

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

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

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

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

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

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

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

Вторинний амін Формули VI, де R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 є такими, як описано вище і P^1 є захисною групою, може бути одержаний з прийнятого аміну Формули V, як показано на Схемі I для перетворення сполуки Формули V у сполуку Формули VI.

Відповідно до Схеми III сполуки Формули I, як описано вище, можуть бути одержані з прийнятих сполук Формули VI шляхом перетворення у бажаний карбамат. Таким чином, амін Формули VI обробляють прийнятно активованим карбонатом (наприклад, хлороформіат, дикарбонатом або карбонілдімідазолом і потім прийнятим спиртом) в полярному розчиннику (переважно, дихлорметані) в присутності надлишку основи аміну (переважно, піридину) при температурі від приблизно -20°C до приблизно 40°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 12 годин) з одержанням сполуки Формули I.

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

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

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

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

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

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

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

Відповідно до Схеми IV сполуки Формули V, де R^1 , R^2 , R^5 , R^7 і R^8 є такими як описано вище і R^6 є етеровим замісником, можуть бути одержані з хінолонів Формули XXX, що мають OR^3 замісник, де P^3 є захисною групою, в позиції R^6 , що використовується в наступних методиках. На додаток, аналогічно, такі методи можуть бути використані для одержані відповідних сполук, де R^5 , R^7 або R^8 є етеровими замісниками, виходячи з відповідної сполуки Формули XXX, що має OR^3 замісник в R^5 , R^7 або R^8 позиціях.

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

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

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

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

Використовуючи Схеми I і II одержана сполука Формули V може бути перетворена у попередники Формули VI для сполук Формули I цього винаходу.

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

Вторинний амін Формули XXXIII, де R^3 є таким як описано, вище може бути одержаний з відповідної сполуки Формули XXXII згідно з методами Схеми I описаної вище для перетворення сполуки Формули V у сполуку Формули VI.

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

З фенолу Формули XXXV може бути селективно знятий захист, наприклад, коли присутня $R^4\text{O}_2\text{CO}-$, шляхом обробки карбонату Формули XXXIV карбонатом калію в полярному розчиннику (переважно, метанолі) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу

від 1 до 24 годин (переважно, 12 годин).

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

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

Хоча наступна описана Схема V стосується модифікацій R⁶ позиції (позиція R⁶ описана вище в Формулі I) спеціаліст в цій галузі повинен розуміти, що аналогічні методи можуть бути застосовані до позицій R⁵, R⁷ і R⁸.

Згідно з Схемою V, спирт Формули LI, де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ і R⁸ є такими як описано вище, P¹ і P² є захисними групами і X¹ є зв'язуючою групою, де вуглець (наприклад, метилен) є безпосередньо зв'язаним з карбонільним замісником, може бути одержаний з відповідного етеру (де R¹² є підходящим алкільним замісником) шляхом відновлення.

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

Сполуки Формули LII, де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ і R⁸ є такими, як описано вище, P¹ і P² є захисними групами і де замісник R⁶ включає алкілгалоїдний замісник, можуть бути одержані з відповідного спирту Формули LI шляхом його обробки триалкілфосфіном (переважно, трифенілфосфіном) і дигалогеном (наприклад, бромом) в полярному розчиннику (переважно, дихлорметані) при температурі від приблизно -78°C до приблизно 100°C (переважно, 0°C) протягом часу від 0,1 до 10 годин (переважно, 0,5 годин) з наступним нагріванням до кімнатної температури протягом часу від 0,1 до 10 годин (переважно, 3 години).

Сполуки Формули LIII, де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ і R⁸ є такими як описано вище, P¹ і P² є захисними групами, замісник R⁶ включає етерний або тіоетерний замісник (тобто, Y¹ є S або O) і R¹³ є вуглецьзв'язаним замісником, можуть бути одержані шляхом обробки алкілгалоїду Формули LII в полярному розчиннику (переважно, N,N-диметилформаміді) потрібним алкоксидом або тіоалкоксидом при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 24 годин (переважно, 6 годин).

Альтернативно, етери і тіоетери Формули LIII, можуть бути одержані шляхом обробки відповідних спиртів і тіолів Формули LIV (тобто, Y¹ є S або O), де X¹ є замісником зв'язаним безпосередньо через вуглець з метиленовим замісником, з основою (переважно, гідридом натрію) і потрібним алкілюючим агентом в полярному розчиннику (переважно, N,N-диметилформаміді) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 50 годин (переважно, 18 годин).

Сполуки Формули LV, де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ і R⁸ є такими, як описано вище, P¹ і P² є захисними групами, замісник R⁶ включає алкілгалоїд (наприклад, фторид) і X¹ є замісником, що безпосередньо зв'язаний з вуглецем метиленового замісника, можуть бути одержані шляхом обробки відповідного спирту Формули LI галогенуючим агентом. Наприклад, спирт обробляють фторуєчим агентом (переважно, трифторидом диетиламіносірки) в полярному розчиннику (переважно, 1,2-дихлоретані) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (переважно, 80 °C) протягом часу від 0,1 до 10 годин (переважно, 0,75 годин).

Аміди Формули LVII, де R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ і R⁸ є такими як описано вище, P¹ і P² є захисними групами і замісник R⁶ включає амідний замісник (такий, що X є замісник, що зв'язаний безпосередньо з вуглецем карбонільного замісника і R¹⁰ і R¹¹ є замісниками, що вибирають для одержання бажаного R⁶ замісника, визначеного вище) можуть бути одержані з відповідної карбонової кислоти Формули LVI, яка може бути одержана з відповідного естеру карбонової кислоти Формули L.

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

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

Хоча наступна описана Схема VI стосується модифікації замісника R⁸, спеціаліст в цій галузі повинен розуміти, що аналогічні методи можуть бути застосовані до замісників R⁵, R⁶ і R⁷.

Згідно до Схеми VI, сполука Формули LXI, де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ є такими як описано вище і P¹ і P² є захисними групами, може бути одержана з відповідної сполуки Формули LX нітруванням. Сполуку Формули LX обробляють нітросульфінатом в галогенвмісному розчиннику, такому як дихлорметан при температурі від приблизно -78°C до приблизно 0°C протягом часу від приблизно 0,5 годин до приблизно 3 годин з наступним нагріванням до кімнатної температури.

Амін Формули LXII, де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ є такими, як описано вище і P¹ і P² є захисними групами, може бути одержаний з відповідної сполуки Формули LXI шляхом відновлення. Сполуку Формули LXI гідрують обробляючи воднем в присутності благородного металу, в якості каталізатору (наприклад, паладію на вугіллі) в полярному розчиннику, такому як етанол при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C протягом часу від приблизно 1 до 24 годин при підвищеному тиску (наприклад, 1-3 атмосфери).

Сполука Формули LXIN, де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ є такими як описано вище, P¹ і P² є захисними групами і R⁸ є амінозв'язаною функціональною групою, може бути одержана з відповідної сполуки Формули LXII.

Коротко, амін Формули LXII модифікують за методикою аналогічною описаній в Схемі I для перетворення сполуки Формули III у сполуку Формули IV.

Сполука Формули LXIV, де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ є такими, як описано вище і P¹ і P² є захисними

групами, може бути одержана з відповідної сполуки Формули LXII. Амін Формули LXII обробляють т-бутилнітратом і безводним галогенідом міді в полярному розчиннику при температурі від приблизно 30°C до приблизно 100°C протягом часу від приблизно 1 години до приблизно 24 годин.

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

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

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

Сполуки Формули LXXII, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^8 є такими, як описано вище, P^1 і P^2 є захисними групами, R^{20} є азотвмісним гетероциклом приконденсованим до хінолінового кільця, і "Замісник" вибирають таким чином, щоб одержати бажані сполуки описані вище, можуть бути одержані з відповідного аміну Формули LXXI із застосуванням різноманітних реакцій аміну відомих спеціалісту в цій галузі; наприклад, як описано на Схемі I для перетворення сполуки Формули III у сполуку Формули IV.

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

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

Наприклад, сполуку Формули LXXXII, Схема VIII, піддають реакції з P^3NH_2 з одержанням P^3 захищеного ізоіндоліну.

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

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

Лактони Формули LXXXV і LXXXVI, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^8 є такими як описано вище і P^1 і P^2 є захисними групами, можуть бути одержані використовуючи стандартні методи лактонізації, що включають окисну циклізацію відповідного диспирту Формули LXXXI. Таким чином, придатний біс-спирт обробляють окислюючим агентом (переважно, хлорхроматом піридинію) в полярному апротонному розчиннику (переважно, дихлорметані) при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C (зазвичай, при кімнатній температурі) протягом часу від 1 до 100 годин (переважно, 24 години) з одержанням суміші лактамів Формули LXXXV і Формули LXXXVI, які можуть бути розділені використовуючи стандартні методики.

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

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

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

Глікозиди одержують реакцією спирту і вуглеводню в інертному розчиннику, такому як толуол в присутності кислоти. Звичайно, воду що утворюється в ході реакції видаляють як описано вище.

Альтернативною є реакція спирту з придатно захищеним глікозилгалоїдом в присутності основи з наступним зняттям захисту.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В якості другої сполуки в комбінації цього винаходу може бути використаний будь-який інгібітор сквален синтетази. Термін інгібітор сквален синтетази стосується сполук, що інгібують конденсацію 2 молекул фамезилпірофосфату в результаті чого утворюється сквален, що каталізується сквален синтазою. Такі інгібітори досить легко можуть бути встановлені спеціалістом в цій галузі використовуючи стандартні методи

досліджень (Meth. Enzymol. 1969; 15: 393-454 і Meth. Enzymol. 1985; 110:359-373 і посилання розташовані тут). Різноманіття цих сполук описано з посиланням нижче, однак, інші інгібітори сквален синтетази добре відомі спеціалістам в цій галузі. Патент США №5026554 (опис якого включений в якості посилання) описує продукти ферментації мікроорганізму MF5465 (ATCC 74011) включаючи зарагозієву кислоту. Опис інших запатентованих інгібіторів сквален синтази міститься в (Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4).

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

В якості другої сполуки в комбінації цього винаходу може бути використаний будь який інгібітор сквален циклази. Термін інгібітор сквален циклази стосується сполук, що інгібують біоперетворення сквален-2,3-епоксиду у ланостерол, що каталізується сквален циклазою. Такі інгібітори досить легко можуть бути встановлені спеціалістом в цій галузі використовуючи стандартні методи досліджень (FEBS Lett. 1989;244:347-350.). На додаток, сполуки описані з посиланням нижче є інгібіторами сквален циклази, однак, інші інгібітори сквален циклази добре відомі спеціалістам в цій галузі. PCT публікація WO 9410150 (опис якого є тим самим включеним посиланням) описує деякі похідні 1,2,3,5,6,7,8,8α-октагідро-5,5,8α(β)-триметил-6-ізохінолінаміну, такі як N-трифторацетил-1,2,3,5,6,7,8,8α-октагідро-2-аліл-5,5,8α(β)-триметил-6(β)-ізохінолінамін. У французькому патенті 2697250 (опис якого є тим самим включеним посиланням) описуються деякі похідні β,β-диметил-4-піперидинетанолу, такі як 1-(1,5,9-триметилдецил)-β,β-диметил-4-піперидинетанол.

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

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

Деякі з сполук Формули I цього винаходу або проміжних сполук, що використовуються при їх синтезі мають асиметричний атом вуглецю і відповідно є енантіомерами або діастереомерами. Діастереомерні суміші можуть бути розділені на їх індивідуальні діастереомери виходячи з їх фізико-хімічної відмінностей за методами відомими per se, наприклад, хроматографією і/або фракційною кристалізацією. Енантіомери можуть розділені, наприклад, методом хіральної PXBT або шляхом перетворення енантіомерної суміші у діастереомерну суміш внаслідок реакції з прийнятною оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), розділення діастереомерів і перетворення (наприклад, гідролізом) індивідуальних діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Також, енантіомерна суміш сполук Формули I або проміжних сполук, що використовуються при їх синтезі, які містять кислотні або основні замісники можуть бути розділені на їх чисті енантіомери шляхом утворення діастереомерної солі з оптично чистою хіральною основою або кислотою (наприклад, 1-фенілетиламін або винна кислота) і розділення діастереомерів фракційною кристалізацією з наступною нейтралізацією солі, що утворилася, таким чином забезпечуючи одержання відповідних чистих енантіомерів. Всі такі ізомери, включаючи діастереомери, енантіомери і їх суміші є невід'ємною частиною цього винаходу. Також, деякі сполуки цього винаходу є атропізомерами (наприклад, заміщені біарилами) і також є невід'ємною частиною цього винаходу.

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

Деякі сполуки Формули I цього винаходу є кислотами і вони утворюють солі з фармацевтично прийнятними катіонами. Деякі сполуки Формули I цього винаходу є основами і вони утворюють солі з фармацевтично прийнятними аніонами. Всі такі солі є невід'ємною частиною цього винаходу і вони можуть бути одержані використовуючи загальновідомі методи, такі як об'єднання кислоти і основи, зазвичай в стехіометричному співвідношенні, в водному, неводному або частково водному середовищі, в залежності від обставин. Солі відокремлюють або фільтруванням, або висадженням з нерозчинника з наступним

відфільтровуванням, або випарюванням розчинника, або у випадку водного розчину шляхом ліофілізації, в залежності від обставин. Сполуки можуть бути одержані в вигляді кристалів після розчинення в прийнятному розчиннику(ах), такому як етанол, гексан або суміші вода/етанол.

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

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

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

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

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

Таким чином, враховуючи здатність сполук Формули I цього винаходу, їх проліків і солей таких сполук і проліків змінювати ліпопротеїновий склад шляхом інгібування переносу холестеролового естеру, вони використовуються для лікування васкулярних ускладнень викликаних діабетом. Плерліпдемія присутня у багатьох хворих на діабет (Howard, B.V. 1987. J. Lipid Res. 28, 613). Навіть при наявності нормальних рівнів ліпідів, суб'єкт хворий на діабет має великий ризик виникнення кардіоваскулярних захворювань (Kannel, W.B. і McGee, D.L 1979. Diabetes Care 2, 120). Відоме ненормальне підвищення переносу ППХЕ-проміжним холестеролового етеру при інсулінзалежному (Bagdade, J.D., Subbaiah, P.V. і Ritter, M.C. 1991. Eur. J. Clin. Invest. 21, 161) і неінсулінзалежному діабеті (Bagdade, J.D., Ritter, M.C, Lane, J. і Subbaiah. 1993. Atherosclerosis 104, 69). Було запропоновано, що ненормальне підвищення переносу холестеролу приводить до зміни ліпопротеїнового складу, зокрема ЛДНЩ і ЛНЩ, що є більш атерогенними (Bagdade, J.D., Wagner, J.D., Rudel, LL, і Clarkson, T.B. 1995. J. Lipid Res. 36, 759). Ці зміни не обов'язково спостерігаються при звичайному визначенні вмісту ліпідів. Таким чином, представлений винахід буде корисним для зменшення ризику васкулярних ускладнень, що є результатом діабету.

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

ППХЕ інгібітори корисні при лікуванні запалення викликаного грам-негативним сепсисом і септичним шоком. Наприклад, систематичний токсикоз грам-негативним сепсисом більшою частиною викликаний ендотоксинами, з зовнішньої поверхні бактерії вивільнюється ліпополісахарид (ЛПС), який приводить до екстенсивної запальної відповіді. Ліпополісахарид може утворювати комплекси з ліпопротеїнами (Ulevitch, R.J., Johnston, A.R., і Weinstein, D.B., 1981. J. Clin. Invest. 67, 827-37). Дослідження in vitro продемонстрували, що зв'язування ЛПС з ЛВЩ по суті приводить до продукування і вивільнення медіаторів запалення (Ulevitch, R.J., Johnston, A.R., 1978. J. Clin. invest. 62, 1313-24). Дослідження in vivo показали, що трансгенні миші з експресованим людським apo-AI і підвищеними рівнями ЛВЩ захищені від септичного шоку (Levine, D.M.,

Parker, T.S., Donnelly, T.M., Walsh, A.M. i Rubin, A.L 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44). Важливо відмітити, що призначення людям відновленого ЛВЩ викликаного ендотоксином привело до зменшення запальної відповіді (Pajkrt. D., Doran, J.E., Koster, F., Lerch, P.O., Amet, B., van der Poll, T., ten Gate, J.W., and van Deventer, S.J.H. 1996. J. Exp. Med. 184, 1601-08). Спираючись на це, можна встановити, що інгібітори ППХЕ приводять до підвищення рівнів ЛВЩ, зменшують розвиток запалення і септичного шоку.

Здатність використання сполук Формули I винаходу, їх проліків і солей таких сполук і проліків, в якості медичних агентів при лікуванні вищеописаних захворювань/станів у ссавців (наприклад, людей, чоловіків і жінок) демонструється загальновідомими дослідженнями, що проводили з використанням сполук цього винаходу і в дослідженнях *in vivo* описаних нижче. Дослідження *in vivo* (з прийнятними модифікаціями в рамках знань спеціалісту в цій галузі) можуть бути використані для визначення активності інших контролюючих вміст ліпідів або тригліцеридів агентів, також як і сполук цього винаходу. Об'єднаний протокол описаний нижче є корисним для демонстрації здатності комбінацій ліпідних і тригліцеридних агентів (наприклад, сполук цього винаходу) описаних тут. Такі дослідження також забезпечують значення активності сполук Формули I цього винаходу, їх проліків і солей таких сполук і проліків (або інших агентів описаних тут) і можуть бути порівняні один з одним і з активністю інших відомих сполук. Результати цих порівнянь є корисними для визначення рівня доз для ссавців, включаючи людей, для лікування таких захворювань.

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

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

ДОСЛІДЖЕННЯ ППХЕ IN VITRO

Далі слідує короткий опис дослідження переміщення холестеринового етеру у людській плазмі (*in vitro*) і плазмі тварини (*ex vivo*): досліджували активність ППХЕ або в присутності, або у відсутності лікарського препарату шляхом визначення переміщення ³H-міченого холестеринолеату (ХО) від екзогенного міченого ЛВЩ до нелВЩ ліпопротеїнової фракції людської плазми, або від ³H-міченого ЛНЩ до ЛВЩ фракції у плазмі транзгенної миші. Мічені людські ліпопротеїнові субстрати одержували подібно до методу, описаного Мортонем, у якому активність ендегенного ППХЕ у плазмі використовувалася для переміщення ³H-ХО з фосфоліпідних ліпосом до всіх ліпопротеїнових фракцій плазми. ³H-мічені ЛНЩ і ЛВЩ потім ізолювали послідовним ультрацентрифугуванням відокремлюючи фракції з щільністю 1,019-1,063 і 1,10-1,21 г/мл, відповідно. Для дослідження активності, ³H-мічений ліпопротеїн додавали до плазми одержуючи концентрацію 10-25 нмоль ХО/мл і зразки інкубували при 37°C протягом 2,5-3 годин. НелВЩ ліпопротеїни висаджували додаючи еквівалентні об'єми 20% (ваг/об) полістиленгліколю 8000 (Dias). Зразки центрифугували при 750g протягом 20 хвилин і за допомогою рідкісної сцинтиляції визначали радіоактивність надосадкової рідини, що містить ЛВЩ. Визначали активність інгібітору вводючи перед додаванням радіоміченого холестеринолеату різні кількості сполук цього винаходу в людську плазму, у вигляді розчинів в диметилсульфоксиді і порівнювали відносні кількості переміщеного радіоміченого холестеринового естеру.

ДОСЛІДЖЕННЯ ППХЕ IN VIVO

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

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПІДІВ ПЛАЗМИ

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

ДОСЛІДЖЕННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ IN VIVO

Антиатеросклеротична активність сполук може бути визначена шляхом визначення кількості сполуки, що необхідна для зменшення відкладень ліпиду в аорті кролика. Білим ново-зеландських кроликам самцям призначали дієту, що містила 0,2% холестеролу і 10% кокосового масла протягом 4 днів (годували один раз у день). Зразки крові відбирали з маргінальною веною і визначали загальну кількість холестеролу в плазмі в цих зразках. Кроликів розбивали на групи для лікування так, щоб кожна група мала подібні середні загальні значення концентрацій холестеролу \pm SD, ЛВЩ, тригліцериду або активності протеїну, що переносить холестериновий етер в плазмі. Після розподілення на групи, кроликам щоденно вводили сполуку разом з їжею або у вигляді маленьких желатинових капсул. Контрольним кроликам вводили тільки розчинник в їжу або желатин. Ведення суміші холестерол/кокосова олію продовжували під час призначення сполук протягом дослідження. Вміст холестеролу і значення активності протеїну, що переносить холестериновий етер можуть бути визначені в будь-який момент протягом дослідження, відбираючи кров з маргінальної веною. Через

3-5 місяців, кроликів умертвляли і вилучали аорту з грудної дуги до відділення підвздожної артерії. Аорту очищали адвентациєю, розкривали по довжині і потім помічали Суданом IV, як описано Hoiman et. al. (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47). Підраховували відсоток міченої поверхневої області шляхом денситометрії використовуючи Optimas Image Analyzing System (Image Processing Systems). Зменшений відкладень ліпиду показувало зменшення відсотка міченої поверхневої області в групі, що одержує сполуки, порівняно з контрольними кроликами.

ПРОТОКОЛ АНТИОЖИРІННЯ

Здатність ППХЕ інгібіторів викликати втрату ваги може бути оцінена на гладких людях з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 30 \text{ кг/м}^2$. Призначали такі дози інгібітору, що достатні для підвищення на 25% рівнів ЛВЩ холестеролу. Визначали ІМТ і розподіл жиру в тілі, як (BTC) відношення об'єму талії (Т) до об'єму стегна (С), що перевіряли протягом досліджень, що тривали від 3 до 6 місяців, і результати для лікуємих груп порівнювали з тими що одержували з плацебо.

ДОСЛІДЖЕННЯ СЕПСИСУ IN VIVO

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

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

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

Взагалі, ефективні дози сполук Формули I цього винаходу, їх проліків і солей таких сполук і проліків, знаходиться в діапазоні від 0,01 до 10мг/кг/день, переважно від 0,1 до 5мг/кг/день.

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

Наприклад, звичайні ефективні дози для інгібіторів HMG-COA редуктази знаходиться в діапазоні від 0,01 до 100мг/кг/день. Взагалі, ефективна доза для інгібіторів секреції MTP/Apo B знаходиться в діапазоні від 0,01 до 100мг/кг/день.

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

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

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

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

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

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

Оскільки один з аспектів представленого винаходу стосується лікування захворювання/стану описаного тут з використанням комбінації активних інгредієнтів, які можуть призначатись окремо, винахід також

стосується комбінованих окремих фармацевтичних композицій у вигляді набору. Набір складається з двох окремих фармацевтичних композицій: сполука Формули I її пролікарська форма або сіль такої сполуки або пролікарської форми і друга сполука, що описана вище. Набір включає ємності для розміщення окремих композицій, такі як, наприклад, контейнер, пляшка з перегородкою або пакет з перегородкою. Як правило до комплексу входить інструкція щодо вживання окремих компонентів. Набір особливо зручний в тих випадках, коли окремі компоненти вживаються в різних дозованих формах (наприклад, .оральна і парентеральна), через різні відрізки часу, або якщо лікар самостійно визначає індивідуальні компоненти комбінації.

Прикладом подібного набору може бути так звана стріп. Стріп добре відома в пакувальній промисловості і широко застосовуються для пакування одиничних дозованих форм (таблетки, капсули і т.д.). Стріп складаються з листа відносно цупкого матеріалу покритого пластиковою, бажано прозорою, плівкою. Під час пакування на пластиковій плівці робляться заглиблення. Заглиблення мають розміри і форму таблеток або капсул. Потім таблетки або капсули поміщають в заглиблення і запечатуються цупким матеріалом. В результаті, таблетки або капсули опиняються в заглибинах між пластиковою плівкою і листом. Бажано, щоб цупкість листа була такою, щоб таблетки або капсули можна було легко вилучати натисканням на пластикову плівку в місці заглиблення розриваючи лист. Таблетка або капсула може тоді бути видалена через згаданий одержаний отвір.

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

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

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

В наступних рецептурах «активний інгредієнт» означає сполуку цього винаходу.

Рецептура 1: Желатинові капсули

Великі желатинові капсули одержують використовуючи наступні компоненти:

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

Рецептури таблеток одержують використовуючи слідуєчі компоненти:

Рецептура 2: Таблетки

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

Компоненти змішують і формують в таблетки.

Альтернативно, таблетки з вмістом 0,25-100мг активного інгредієнту одержують наступним чином:

Рецептура 3: Таблетки

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

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

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

Рецептура 4: Суспензії

Інгредієнт	Кількість (мг/5мл)
Активний інгредієнт	0,25-100мг
Целюлози карбоксиметилнатрію	50мг

Сироп	1,25мг
Розчин бензойної кислоти	0,10мл
Органолептичний коригент	q.v.
Барвник	q.v.
Очищена вода до	5мл

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

Одержані аерозольні розчини вміщують наступні інгредієнти:

Рецептура 5: Аерозоль

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

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

Супозиторії одержують наступним чином:

Рецептура 6: Супозиторії

Інгредієнт	Кількість (мг/супозиторії)
Активний інгредієнт	250
Гліцерида насичених жирних кислот	2000

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

Внутрішньовенну рецептуру одержують наступним чином:

Рецептура 7: Внутрішньовенний розчин

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

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

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

Рецептура 8: М'які желатинові капсули з масляним наповненням

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

Вище перерахований активний інгредієнт також може бути комбінованим.

ОСНОВНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИКИ

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

Колонкова хроматографія проводилась на Baker Cilica Gel (40μm) (J.T. Baker, Phillipsburg, N.J.) або Silica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown, N.J.) в скляній колонці під низьким тиском азоту. Радіальну хроматографію проводили використовуючи Chromatotron (Model 7924T, Harrison Research) і його різновиди, реагенти, що використовувались, одержувались з комерційних джерел. Диметилформамід, 2-пропанол, тетрагідрофуран і дихлорметан, що використовувались в реакціях в якості розчинників, були зневоднені і одержувались від Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin). Мікроаналіз здійснювали використовуючи Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY. Під терміном "концентрування" і "упарювання" слід розуміти видалення розчинника на роторному випаровувачі з водяним насосом при температурі менше ніж 45°C. Під умовами реакції "0-20°C" або "0-25°C" розуміється охолодження колби льодяною банею, яка потім прибирається і колба нагрівається до кімнатної температури протягом декількох годин. Під аббревіатурою "хв" і "г" розуміють "хвилини" і "години", відповідно.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

цис-4-Бензилоксикарбоніламіно-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-карбонової кислоти бутиловий естер:

3,4-Диметоксианілін (7,5г, 49,0ммоль), н-бутил гліоксалат (6,5г, 49,0ммоль) і безводний сульфат натрію (20г) перемішували в безводному дихлорметані (100мл) при кімнатній температурі. Через 90хв., сульфат

натрію відфільтровували і до фільтрату додавали О-бензил-N-вінілкарбамат (5,0г, 28,2ммоль), і потім ефірат трифтористого бору (1,0мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 18г, реакційну суміш концентрували і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 25% етилацетат/гексан одержуючи 7,0 г вказаного в заголовку продукту. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,95 (т, 3H), 1,4 (м, 2H), 1,6 (м, 2H), 2,3 (м, 1H), 2,5 (м, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,9 (с, 3H), 5,2 (к, 2H), 6,2 (с, 1H), 6,6 (с, 1H), 7,4 (м, 5H).

Приклад 2

цис-4-Бензилоксикарбоніламіно-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2H-хінолін-1,2-дикарбонової кислоти 2-бутиловий естер 1-етиловий естер:

До розчину цис-4-бензилоксикарбоніламіно-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-карбонової кислоти бутилового естеру (Приклад 1) (3,0г, 6,8ммоль) в безводному дихлорметані (100мл) додавали піридин (1,34г, 16,9). Суміш охолоджували до 0°C і повільно додавали етилхлорформіат (1,47г, 13,6ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30хв., і потім при кімнатній температурі протягом 18г. Реакційну суміш двічі промивали 2N HCl і органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі. Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 20% етилацетат/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,1г). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,85 (т, 3H), 1,3 (м, 5H), 1,5 (м, 2H), 3,7 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 6,65 (с, 1H), 7,4 (м, 6H).

Приклад 3

цис-4-Аміно-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2H-хінолін-1,2-дикарбонової кислоти 2-бутиловий естер 1-етиловий естер:

цис-4-Бензилоксикарбоніламіно-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2H-хінолін-1,2-дикарбонової кислоти 2-бутиловий естер 1-етиловий естер (Приклад 2) (800мг), 10% паладій на вугіллі (800мг), і суміш етанол-циклогексен (2:1, 60мл) нагрівали при 70°C протягом 2г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь Целіт® і концентрували в вакуумі. Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту до 5% метанол/етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (500мг). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,9 (т, 3H), 1,4 (м, 5H), 2,5 (м, 1H), 3,9 (д, 6H), 6,9 (с, 1H), 7,2(0,1 H).

Приклад 4

цис-4-(3,5-Біс-трифторметилбензиламіно)-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2H-хінолін-1,2-дикарбонової кислоти 2-бутиловий естер 1-етиловий естер:

До розчину 4-аміно-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2H-хінолін-1,2-дикарбонової кислоти 2-бутилового естеру 1-етилового естеру (Приклад 3) (500мг, 1,30ммоль) в безводному дихлоретані (30мл) додавали оцтову кислоту (79мг, 1,30ммоль), потім 3,5-біс(трифторметил)бензальдегід (318мг, 1,30ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (418мг, 1,97ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. Реакційну суміш потім розводили хлороформом і промивали 1N NaOH. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку (приблизно 500мг) яку безпосередньо використовували в Прикладі 5.

Приклад 5

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2H-хінолін-1,2-дикарбонової кислоти 2-бутиловий естер 1-етиловий естер:

цис-4-(3,5-Біс-трифторметилбензиламіно)-6,7-Диметокси-3,4-дигідро-2H-хінолін-1,2-дикарбонової кислоти 2-бутиловий естер 1-етиловий естер (Приклад 4) (приблизно 500мг, 0,83ммоль) і піридин (195мг, 2,5ммоль) розчиняли в безводному дихлорметані (100мл) і охолоджували до 0°C. Повільно додавали метилхлорформіат (195мг, 2,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1г, потім при кімнатній температурі протягом 18г. Реакційну суміш потім розводили хлороформом і промивали 1N HCl. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі. Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 15% етилацетат/гексан одержуючи вказаний в заголовку продукт (400мг). MS m/z 664,2 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,9 (т, 3H), 1,3 (т, 3H), 1,5 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,0 (т, 2H) 6,3 (с, 1H), 7,8 (с, 1H).

Приклад 6

транс-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2H-хінолін-1,2-дикарбонової кислоти 2-бутиловий естер 1-етиловий естер:

транс-4-Аміно-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2H-хінолін-1,2-дикарбонової кислоти 2-бутиловий естер 1-етиловий естер виділяли у вигляді окремого компоненту під час здійснення Прикладу 3, і перетворювали у бажаний продукт як описано в Прикладах 4 і 5. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,9 (т, 3H), 1,3 (т, 3H), 3,9 (с, 3H), 4,1 (т, 2H), 6,3 (с, 1H), 7,8 (с, 1H).

Приклад 7A

Пропіліден-(4-трифторметилфеніл)амін:

До розчину 4-трифторметиланіліну (3,3г, 20,5ммоль) і триетиламіну (8,3г, 83ммоль) в 100мл дихлорметану, охолодженого на льодово/водяній бані, повільно додавали тетрахлорид титану (11,4мл 1,0M розчин в дихлорметані, 11,4ммоль). Через 25хв. повільно додавали пропіональдегід (1,8г, 25,6ммоль) у вигляді розчину в дихлорметані. Після години перемішування на льодяно/водяній бані, додавали водний розчин карбонату калію (≈100мл 1M розчину). Органічну фазу відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи неочищений вказаний в заголовку продукт, який використовували без подальшої очистки. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,2 (т, 3H), 2,5 (дк, 2H), 7,05 (д, 2H), 7,56 (д, 2H), 7,84 (т, 1H, J = 4,4 Гц).

Приклад 7B

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

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

Приклад 7В

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

До розчину цис-(2-етил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл)карбамінової кислоти бензильового естеру (Приклад 7Б) (37,0г, 97,9ммоль) і піридину (23,2г, 293,7ммоль) в дихлорметані (1л) охолодженого на льодово/водяній бані повільно додавали етилхлорформіат (37,2г, 342,6ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш охолоджували на льодово/водяній бані і суміш гасили додаючи 1М розчин гідроксиду калію. Органічну фазу двічі промивали 2М розчином хлорводневої кислоти, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 10-15% етилацетат/гексан, одержуючи 40г вказаного в заголовку продукту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,83 (т, 3Н), 1,28 (т, 3Н), 1,4-1,6 (м, 3Н), 2,53 (м, 1Н), 4,23 (м, 2Н), 4,47 (м, 1Н), 4,80 (м, 1Н), 4,94 (м, 1Н), 5,18 (с, 2Н), 7,3-7,6 (м, 8Н).

Приклад 7Г

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

Розчин цис-4-бензилоксикарбоніламіно-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етилового естеру (Приклад 7В) (18,0г, 40ммоль) в 150мл циклогексену і 150мл етанолу обробляли 10% паладієм на вугіллі (10,0г, 50% води за вагою). Після кип'ятіння протягом 1г, охолоджену суміш фільтрували крізь Целіт® і концентрували в вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 25-50% етилацетат/гексан одержуючи 8,8 г вказаного в заголовку продукту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,83 (т, 3Н), 1,25 (м, 4Н), 1,45 (м, 1Н), 1,6 (м, 1Н), 2,49 (м, 1Н), 3,81 (м, 1Н), 4,2 (м, 2Н), 4,4 (м, 1Н), 7,47 (м, 2Н), 7,69 (с, 1Н).

Приклад 7Д

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

Розчин цис-4-аміно-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етилового естеру (Приклад 7Г) (8,8г, 27,8ммоль) обробляли послідовно оцтовою кислотою (5,0г, 83,5ммоль), 3,5-біс-трифторметилбензальдегідом (6,74г, 27,8ммоль) і потім триацетоксиборгідридом натрію (29,5г, 139,2ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24г, суміш об'єднували з 500мл 1М гідроксиду калію, і водний шар екстрагували дихлорметаном (2х200мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 5-10% етилацетат/гексан одержуючи 13,8г вказаного в заголовку продукту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, 3Н), 1,27 (м, 4Н), 1,45 (м, 2Н), 1,67 (м, 1Н), 2,66 (м, 1Н), 3,56 (м, 1Н), 4,1-4,3 (м, 4Н), 4,42 (м, 1Н), 7,49 (д, 1Н, J = 8,5 Гц), 7,52 (д, 1Н, J = 8,5 Гц), 7,76 (с, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,91 (с, 2Н).

Приклад 7Е

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

До розчину цис-4-(3,5-біс-трифторметилбензиламіно)-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етилового естеру (Приклад 7Д) (2,0г, 3,7ммоль) і піридину (0,58г, 7,4ммоль) в 100мл дихлорметану охолодженого на льодово/водяній бані повільно додавали метилхлорформіат (0,87г, 9,2ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, реакційну суміш двічі промивали 2N розчином хлорводневої кислоти, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 5-10% етилацетат/гексан одержуючи 1,8г вказаного в заголовку продукту. MS m/z 601 (M^+ + 1); ^1H ЯМР (утворювалась суміш конформерів, CDCl_3) δ 0,6-0,8 (шм, 3Н), 1,2-1,3 (шм, 3Н), 1,3-1,5 (шм, 2Н), 1,6-1,75 (шм, 1Н), 2,1-2,3 (шм, 1Н), 3,7-3,9 (шс, 3Н), 4,0-4,4 (шм, 4Н), 5,0-5,6 (шм, 2Н), 7,1 (с, 1Н), 7,4-7,6 (шм, 2Н), 7,6-7,8 (шм, 3Н).

Використовуючи прийнятні вихідні матеріали за методиками подібними описаним в Прикладах 1-5 або 7А-7Е одержували сполуку Прикладів 8-91.

Приклад 8

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

MS m/z 628,3 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85 (с, 1Н).

Приклад 9

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

MS m/z 580,2 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,8 (с, 3Н), 6,8 (т, 1Н).

Приклад 10

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

MS m/z 626,5 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,75 (с, 3Н), 7,1 (с, 1Н).

Приклад 11

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6,7-диметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

MS m/z 586,3 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,8 (с, 3Н), 6,7 (с, 1Н).

Приклад 12

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

MS m/z 662,4 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,7 (с, 3Н), 7,1 (с, 1Н).

Приклад 13

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

MS m/z 642,3 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,8 (с, 3Н), 6,75 (с, 1Н).

Приклад 14

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-7-трифторметокси-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 642,3 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,8 (с, 3H), 7,0 (м, 1H).

Приклад 15

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

МС m/z 614,5 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H).

Приклад 16

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

МС m/z 328 (M⁺ - 300); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H).

Приклад 17

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

МС m/z 642,5 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,8 (с, 3H), 7,0 (с, 1H).

Приклад 18

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

МС m/z 655 (M⁺+1); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,8 (ш, 1H), 2,4 (ш, 1H), 7,1 (с, 1H), 7,1 (с, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,8 (с, 1H).

Приклад 19

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

МС m/z 342 (M⁺-300); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,9 (м, 6H), 1,1 (ш, 1H), 2,2 (ш, 1H), 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,5-7,9 (м, 5H).

Приклад 20

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

МС m/z 629,2 (M⁺+1); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,7 (д, 3H), 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,6 (ш, 2H), 7,8 (м, 3H).

Приклад 21

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

МС m/z 328 (M⁺-300); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,1 (ш, 1H), 2,1 (ш, 1H), 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,6 (ш, 2H).

Приклад 22

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

МС m/z 643,3 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,7 (д, 3H), 0,8 (д, 3H), 2,1 (ш, 2H), 7,1 (с, 1H), 7,5 (ш, 2H).

Приклад 23

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

МС m/z 656,3 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,7 (д, 3H), 0,8 (д, 3H), 1,2 (д, 3H), 1,3 (д, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,6 (ш, 2H), 7,8 (с, 2H).

Приклад 24

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

МС m/z 586,4 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,6 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 7,5-8,0 (м, 6H).

Приклад 25

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-метокси-7-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 642,5 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,3 (т, 3H), 3,8 (с, 6H), 6,5 (с, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,8 (с, 2H), 7,85 (с, 1H).

Приклад 26

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

МС m/z 572,7 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,3 (т, 3H), 1,7 (д, 3H), 1,8 (д, 3H), 3,9 (д, 3H), 4,3 (м, 2H), 6,9 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,2 (с, 1H), 7,3 (с, 1H), 7,5 (с, 1H).

Приклад 27

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

МС m/z 272,7 (M⁺-300); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,3 (т, 3H), 2,3 (д, 6H), 3,8 (с, 3H), 6,6 (с, 1H), 7,2 (с, 1H), 7,7 (м, 3H).

Приклад 28

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-7-трифторметокси-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 642,2 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,8 (с, 3H), 7,4 (с, 1H), 7,8 (с, 1H).

Приклад 29

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

МС m/z 743,2 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,9 (с, 3H), 2,0 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,8 (с, 1H).

Приклад 30

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

МС m/z 604,5 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,2 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 6,8 (с, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,7 (м, 3H).

Приклад 31

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

МС m/z 637,5 (M⁺+1); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,2 (м, 6H), 3,1 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 7,5 (с, 1H).

Приклад 32
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)етоксикарбоніламіно]-2-ізобутил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 642,6 (M⁺+1); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 0,9 (д, 6Н), 1,1 (ш, 1Н), 7,1 (с, 1Н), 7,6 (м, 2Н), 7,8 (м, 3Н).

Приклад 33
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-6-хлор-2-циклопропіл-7-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 662 (M⁺+2), 679 (M⁺+19); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,03 (с, 1Н), 3,81 (с, 3Н).

Приклад 34
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-6,7-дихлор-2-циклопропіл-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 627 (M⁺), 644 (M⁺+17); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,00 (с, 1Н), 3,81 (с, 3Н).

Приклад 35
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-7-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 627 (M⁺+1), 644 (M⁺+18); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,40 (д, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 3,81 (с, 3Н).

Приклад 36
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-7-хлор-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
¹Н ЯМР (COCl₃) δ 7,18 (с, 1Н), 3,81 (с, 3Н).

Приклад 37
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6,7-біс-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 695 (M⁺+1), 712 (M⁺+18); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 8,01 (с, 1Н), 3,83 (с, 1Н).

Приклад 38
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-7-фтор-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 645 (M⁺+1), 662 (M⁺+18); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,81 (с, 1 Н), 3,81 (с, 3Н).

Приклад 39
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)етоксикарбоніламіно]-6,7-диметокси-2-феніл-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.
 МС m/z 654,6 (M⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,1 (т, 3Н), 2,4 (м, 1Н), 3,8 (с, 3Н), 3,9 (с, 3Н), 6,5 (с, 1Н), 7,6 (ш, 2Н), 7,7(ш, 1Н).

Приклад 40
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)етоксикарбоніламіно]-6,7-диметокси-2-(4-трифторметилфеніл)-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.
 МС m/z 722,6 (M⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,2 (т, 3Н), 3,8 (с, 3Н), 3,9 (с, 3Н), 6,5 (с, 1Н), 7,3 (д, 2Н), 7,5 (д, 2Н), 7,7 (ш, 2Н), 7,8 (ш, 1Н).

Приклад 41
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-6,7-диметокси-2-тіофен-2-іл-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.
 МС m/z 646 (M⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,2 (т, 3Н), 3,8 (с, 3Н), 6,4 (с, 1Н), 6,9 (м, 2Н), 7,1 (м, 2Н), 7,5 (ш, 1Н), 7,6 (ш, 1Н), 7,8 (ш, 1Н).

Приклад 42
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-6-хлор-2-циклопропіл-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 594 (M⁺+1), 611 (M⁺+18); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 6,91 (C5, с, 1 Н).

Приклад 43
 цис-4-[(4-Бромтіофен-2-ілметил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислота ізопропіловий естер.
 МС m/z 576 (M⁺+1), 593 (M⁺+18); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,45-2,50 (м, 1Н), 3,86 (с, 3Н).

Приклад 44
 цис-2-Циклопропіл-4-(метоксикарбонілтіофен-2-ілметиламіно)-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 496 (M⁺), 514 (M⁺+18); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 3,86 (с, 3Н), 7,26 (с, 1Н).

Приклад 45
 цис-2-Циклопропіл-4-[(3,5-дихлорбензил)метоксикарбоніламіно]-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 559 (M⁺), ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,40-2,34 (м, 1Н), 3,80 (с, 3Н).

Приклад 46
 цис-4-(Бензилметоксикарбоніламіно)-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 492 (M⁺+2), 509 (M⁺+19); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,30-2,35 (м, 1 Н), 3,79 (с, 3Н).

Приклад 47
 цис-(3,5-Біс-трифторметилбензил)-(2-циклопропіл-1-трифторацетил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідро-хінолін-4-іл)карбамінової кислоти метиловий естер.
 МС m/z 655 (M⁺+19); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,25 (C5, с, 1Н).

Приклад 48
 цис-2-Циклопропіл-4-[(4-ізопропенілциклогекс-1-енілметил)метоксикарбоніламіно]-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 536 (M⁺+2), 553 (M⁺+19); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 3,74 (с, 3Н), 7,18 (с, 1Н).

Приклад 49
 цис-4-(Циклогекс-3-енілметилметоксикарбоніламіно)-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 496 ($M^+ + 2$), 513 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,73 (с, 3H), 5,68 (шс, 2H).
 Приклад 50
 цис-2-Циклопропіл-4-[(6,6-диметилбіцикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ілметил)-метоксикарбоніламіно]-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 536 ($M^+ + 2$), 553 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,74 (с, 3H), 7,16 (с, 1H).
 Приклад 51
 цис-4-(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметилметоксикарбоніламіно)-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 508 ($M^+ + 2$), 525 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,30-1,42 (м, 6H), 3,73 (с, 3H).
 Приклад 52
 цис-4-[(2-Бром-3,5-біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 706 ($M^+ + 1$), 724 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,78 (с, 3H), 7,22 (с, 1H).
 Приклад 53
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-(2-етоксикарбоніл-циклопропіл)-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 698,6 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,2 (т, 3H), 2,3 (ш, 1H), 3,8 (с, 3H), 4,1 (к, 4H), 7,1(с, 1H), 7,5(с, 2H), 7,8(с, 1H).
 Приклад 54
 цис-4-[(2,4-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 628 ($M^+ + 2$), 645 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,78 (с, 3H), 7,20 (с, 1H).
 Приклад 55
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-7-метил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 642 ($M^+ + 2$), 659 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,46 (с, 3H), 3,80 (3H).
 Приклад 56
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-трет-бутил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 643 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,6 (с, 9H), 1,1 (ш, 6H), 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,5 (ш, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,8(с, 2H).
 Приклад 57
 цис-4-[(6-Хлор-4-трифторметилпіридин-2-ілметил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 595 ($M^+ + 2$), 612 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,78 (с, 3H), 7,15 (с, 1H).
 Приклад 58
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклогексил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 669,1 ($M^+ + 1$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,5 (ш, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,8(с, 2H).
 Приклад 59
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-етилсульфаніл-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 318 ($M^+ - 300$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,3 (т, 3H), 2,9 (к, 2H), 3,8 (с, 3H), 6,9 (с, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,6 (с, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,8 (с, 1H).
 Приклад 60
 цис-2-Циклопропіл-4-[(4-меркапто-3,5-біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніл-аміно]-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 657 ($M^+ - 1$), 658 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,80 (с, 3H), 7,15 (с, 1H).
 Приклад 61
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 625,5 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,0 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H).
 Приклад 62
 цис-4-[(2-(3,5-Біс-трифторметилфеніл)етил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 657 ($M + \text{NH}_3^+$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,26 (д, 3H), 1,31 (д, 3H), 7,12 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,76 (с, 1H).
 Приклад 63
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти пропіловий естер.
 МС m/z 627 ($M^+ + 1$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,5-7,8 (м, 5H).
 Приклад 64
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-2,3,4,6,7,8-гексагідро-циклопента[д]хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.
 МС m/z 584 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,8 (с, 3H), 6,8 (с, 1H), 7,3 (с, 1H).
 Приклад 65
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-етансульфініл-3,4-дигідро-2H-хінолі-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,8 (м, 3H), 4,1 (2H), 3,8 (с, 3H), 7,8 (с, 1H).
 Приклад 66
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-етансульфоніл-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.
 МС m/z 651,1 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,7 (с, H), 7,5 (с, 1H).
 Приклад 67
 цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-2,3,4,6,7,8-

гексагідроциклопента[г]хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 298,3 (M^+ -300); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,9 (т, 4H), 3,8 (с, 3H), 6,8 (с, 1H), 7,6 (с, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,8 (с, 1H).

Приклад 68

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

МС m/z 655,2 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,5 (ш, 2H).

Приклад 69

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

МС m/z 640,1 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,5 (ш, 2H).

Приклад 70

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-7-метокси-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 658 (M^+ +2), 675 (M^+ +19); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,88 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).

Приклад 71

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

МС m/z 326,6 (M^+ -300); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (с, 3H), 6,8 (с, 1H), 7,3 (с, 1H).

Приклад 72

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

МС m/z 338,1 (M^+ -300); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,9 (м, 4H), 3,8 (с, 3H), 6,8 (с, 1H).

Приклад 73

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-2,3,4,6,7,8-гексагідроциклопента[г]хінолін-1-карбонової кислоти дициклопропіл-метилловий естер.

МС m/z 350,2 (M^+ -300); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (с, 3H), 6,8 (с, 1H).

Приклад 74

цис-(3,5-Біс-трифторметилбензил)-(2-циклопропіл-1-трифторацетил-2,3,4,6,7,8-гексагідро-1H-циклопента[д]хінолін-4-іл)карбаїнової кислоти метилловий естер.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,3 (с, 3H), 6,9 (ш, 1H), 7,8 (ш, 2H).

Приклад 75

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

МС m/z 660 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,81 (с, 3H), 7,12 (с, 1H).

Приклад 76

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-ізопропіл-6-трифторметил-3,4-Дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,5 (ш, 2H).

Приклад 77

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

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,5 (ш, 2H).

Приклад 78

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

МС m/z 613,1 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H).

Приклад 79

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

МС m/z 314,1 (M^+ -300); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H).

Приклад 80

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-ізопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти 2-гідроксиетилловий естер.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,0 (ш, 3H), 3,8 (с, 5H), 7,1 (с, 1H), 7,5 (ш, 2H).

Приклад 81

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

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,5 (с, 2H).

Приклад 82

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-ізопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти 2-метоксиетилловий естер

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,3 (м, 4H), 3,6 (м, 4H), 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H).

Приклад 83

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

МС m/z 326 (M^+ -300); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,5 (ш, 2H).

Приклад 84

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти 2-гідроксиетилловий естер.

МС m/z 316,1 (M^+ -300); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H).

Приклад 85

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

МС m/z 643,1 ($M^+ + 2$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (м, 5H), 7,1 (с, 1H), 7,5-7,8 (м, 5H).

Приклад 86

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

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,2 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H).

Приклад 87

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

1H ЯМР ($COCl_3$) δ 3,1 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H).

Приклад 88

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

МС m/z 630,9 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,2 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H).

Приклад 89

цис-2-Циклопропіл-4-[метоксикарбоніл-(4-метил-3,5-біс-трифторметилбензил)-аміно]-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонова кислота ізопропіловий естер.

МС m/z 640,8 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,55 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).

Приклад 90

цис-4-[(2,6-Біс-трифторметилбіфеніл-4-ілметил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

МС m/z 703 ($M^+ + 1$), 705 ($M^+ + 3$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,15-2,39 (м, 1H), 3,83 (шс, 3H).

Приклад 91

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

МС m/z 633 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,74 (с, 3H), 7,18 (с, 1H).

Приклад 92

6,7-Диметокси-2-ізопропіл-4-оксо-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

4,6,7-Триметоксихінолін (0,3г, 1,4ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (6мл). Суміш охолоджували до $-78^\circ C$ і додавали ізопропілмагнійхлорид (0,8мл, 2М розчин в тетрагідрофурані, 1,6ммоль). Суміш перемішували при $-78^\circ C$ протягом 10хв., потім додавали етилхлорформіат (0,16мл, 1,6ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі, потім додавали 1N HCl (6мл). Після перемішування протягом 1г, тетрагідрофурани видаляли в вакуумі, і водну фазу, що залишилася екстрагували етилацетатом (3х50мл). Органічні фази об'єднували і промивали водою (15мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи 0,26г неочищеного продукту. Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 0-40% етилацетат/гексан одержуючи вказаний в заголовку продукт (0,23г, 51%). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,85 (д, 3H), 0,9 (д, 3H), 1,33 (т, 3H), 1,8 (м, 1H), 2,8 (дд, 1H), 2,93 (дд, 1H), 3,9 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,3 (м, 2H), 4,5 (м, 1H), 7,3 (шс, 1H), 7,37 (с, 1H).

Приклади 93 і 94.

цис-4-Бензиламіно-6,7-диметокси-2-ізопропіл-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер і транс-4-Бензиламіно-6,7-диметокси-2-ізопропіл-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

6,7-Диметокси-2-ізопропіл-4-оксо-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер (Приклад 92) (0,254г, 0,79ммоль) об'єднували з триетиламіном (0,75мл, 5,4ммоль) і бензиламіном (0,17мл, 1,6ммоль) в безводному дихлорметані (4мл). Цей розчин поміщали в баню з водою кімнатної температури і повільно додавали тетрахлорид титану (0,8мл, 1М розчин в дихлорметані, 0,8ммоль). Після перемішування протягом ночі, обережно додавали розчин боргідриду натрію (0,27г, 7,2ммоль) в метанолі (6мл). Через 3 дні, суміш підлугували 2N KOH і екстрагували етилацетатом (3х50мл), об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи 0,315г матеріалу. Цей матеріал очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, який елюювали 0-30% етилацетат в гексані одержуючи 35мг вказаного в заголовку Прикладу 93 цис-продукту. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,78 (д, 3H), 0,88 (д, 3H), 1,26 (т, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,9 (м, 1H), 2,43 (ддд, 1H), 3,57 (дд, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,95 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 4,15 (м, 1H), 4,25 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,25-7,45 (м, 5H). Наступним елюванням силікагелю 40% етилацетатом в гексані одержували 130 мг вказаного в заголовку Приклад 94 транс-продукту. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,78 (д, 3H), 0,88 (д, 3H), 1,28 (т, 3H), 1,8 (м, 1H), 2,08 (т, 2H), 3,70-3,85 (м, 3H), 3,87 (с, 6H), 4,10-4,35 (м, 3H), 6,80 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,25-7,45 (м, 5H).

Приклад 95

цис-4-(Бензилметоксикарбоніламіно)-2-ізопропіл-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер:

До розчину цис-4-бензиламіно-6,7-диметокси-2-ізопропіл-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етилового естеру (Приклад 93) (22мг, 0,05ммоль) і піридину (0,50мл, 6,2ммоль) в безводному дихлорметані (1мл) охолоджуемому на льодяній бані додавали метилхлорформіат (0,10мл, 1,3ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі до реакційної суміші додавали воду (10мл) і водний 2N розчин KOH (10мл). Розчин перемішували протягом 30хв., потім суміш екстрагували етилацетатом (2х10мл). Органічні фази об'єднували і промивали 1N HCl (2х10мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (10мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (10мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи 88мг неочищеного продукту. Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 0-40% етилацетат/гексан одержуючи вказаний в заголовку продукт (12мг, 50%). МС m/z 471 ($M^+ + 1$), 488 ($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,6-0,8 (м, 6H), 1,25 (т, 3H), 1,4 (м, 1H), 1,8-2,3 (м, 3H), 3,8 (с, 6H), 3,85 (с, 3H), 4,0-4,3 (м, 5H), 5,1 (м, 1H), 6,96 (C8, шс, 1H), 6,42 (C5, шс, 1H), 7,2-7,4 (м, 5H).

Сполуку Прикладу 96 одержували з сполуки Прикладу 94 аналогічно способу описаному в Прикладі 95.

Приклад 96

транс-4-(Бензилметоксикарбоніламіно)-2-ізопропіл-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 471 ($M^+ + 1$), 488 ($M^+ + 18$). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,86 (C6-OMe, с, 3H), 3,77 (C7-OMe, с, 3H).

Сполуки Прикладів 97-99 одержували аналогічно способу описаному в послідовності реакцій описаних в Прикладах 92-95.

Приклад 97

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

МС m/z 471 ($M^+ + 1$), 488 ($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,00 (C8, с, 1H), 6,42 (C5, с, 1H), 0,71 (C2-Et, м, 3H).

Приклад 98

транс-4-(Бензил-етоксикарбоніламіно)-2-етил-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

МС m/z 471 ($M^+ + 1$), 488 ($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,47 (C5, с, 1H), 0,86 (C2-Et, т, 3H).

Приклад 99

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

МС m/z 605 ($M^+ + H$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,7 (шс, 1H), 7,5 (шс, 2H), 7,2 (шс, 1H), 6,3 (шс, 1H), 3,6 (с, 3H), 1,35 (т, 3H, J=7Гц).

Приклад 100А

цис-4-Аміно-8-бром-2-циклопропіл-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін

До розчину цис-4-бензилетоксикарбоніламіно-8-бром-2-циклопропіл-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (1,0г) (одержаному з 2-бром-4-трифторметиланіліну і циклопропанкарбоксальдегіду як в Прикладі 1) в 20мл дихлорметану протягом 5хв. додавали 30% НВг в НОАс (10мл) і одержану суміш перемішували протягом 18г. Реакційну суміш гасили 1М розчином K_2CO_3 , шари розділяли і водний шар екстрагували 50мл дихлорметану. Об'єднані екстракти сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували, і залишок хроматографували (70% EtOAc/гексан) одержуючи вказаний в заголовку продукт (500мг). МС m/z 335,9 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,3 (м, 2H), 0,6 (м, 2H), 1,0 (м, 1H), 4,0 (м, 1H), 7,5 (с, 1H), 7,6 (с, 1H).

Приклад 100Б

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)аміно]-8-бром-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін

До розчину цис-4-аміно-8-бром-2-циклопропіл-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну (Приклад 100А) (250мг, 0,75ммоль) в безводному дихлорметані (10мл) додавали оцтову кислоту (112мг, 1,90ммоль) і потім 3,5-біс(трифторметил)-бензальдегід (180мг, 0,75ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (791мг, 3,73ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5г. Реакційну суміш потім розводили дихлорметаном і промивали 1N NaOH. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи вказаний в заголовку неочищений продукт (420мг), який використовували без подальшої очистки. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,3 (м, 2H), 0,6 (м, 2H), 1,0 (м, 1H), 7,5 (с, 1H), 7,8 (с, 2H), 7,9 (с, 2H).

Приклад 100В

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-8-бром-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)аміно]-8-бром-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін (Приклад 100Б) (420мг, 0,75ммоль) і піридин (148мг, 1,88ммоль) розчиняли в безводному дихлорметані (15мл) і охолоджували до 0°C. Протягом 1хв. додавали метилхлорформіат (142мг, 1,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1г, потім при кімнатній температурі протягом 24г. Реакційну суміш потім розводили 50мл дихлорметану і двічі промивали 1N HCl. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи вказаний в заголовку продукт (400мг), який використовували без подальшої очистки. МС m/z 618,8 (M^+).

Приклад 100Г

цис-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-8-бром-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонілхлорид

Розчин цис-4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-8-бром-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хіноліну (Приклад 100В) (1,0г) в 50мл 20% фосгену в толуолі нагрівали із зворотнім холодильником протягом 24г. Додавали ще порцію фосген/толуол (50мл) і нагрівали ще протягом 24г. Надлишок фосгену видаляли пропускаячи азот. Одержаний розчин концентрували одержуючи неочищений вказаний в заголовку продукт, який використовували без подальшої очистки. МС m/z 681,5 (M^+).

Приклад 101

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-8-бром-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер.

Розчин цис-4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-8-бром-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонілхлориду (Приклад 100Г) (1,5г) в ізопропанол нагрівали із зворотнім холодильником протягом 48г. Реакційну суміш охолоджували і концентрували, і залишок хроматографували (5-10% EtOAc/гексан) одержуючи вказаний в заголовку продукт (1,0г).

МС m/z 705,4 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,8 (с, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,8 (с, 2H).

Приклад 102А

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін

цис-(3,5-Біс-трифторметилбензил)-(2-циклопропіл-1-трифторацетил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл)карбамінової кислоти метиловий естер (Приклад 47) (900мг, 1,41ммоль) розчиняли в 20мл метанолу і 60мл тетрагідрофурану і до розчину додавали гідроксид літію (1,6мл 1,0М водний розчин, 1,6ммоль). Після витримування 2г при кімнатній температурі, додавали 100мл води і суміш екстрагували етилацетатом (3x100мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 50мл насиченого водного розчину хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували в вакуумі одержуючи вказаний в заголовку продукт (740мг) у вигляді безбарвної твердої речовини, яку використовували без подальшої очистки.

МС m/z 542 ($M^+ + 2$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,2 (м, 2H), 0,55 (м, 2H), 0,8 (м, 1H).

Приклад 102Б

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонілхлорид

Розчин цис-4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хіноліну (Приклад 102А) (180мг, 0,33ммоль) в 2мл 1.93М розчину фосгену в толуолі нагрівали із зворотнім холодильником протягом 1г. Надлишок фосген видаляли пропускаючи азот і одержаний розчин концентрували одержуючи неочищений вказаний в заголовку продукт (208мг), який використовували без подальшої очистки. МС m/z 621 (M⁺+19⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 0,2 (м, 1Н), 0,45 (м, 2Н), 0,55 (1Н), 0,75 (м, 1Н).

Приклад 102В

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

Розчин цис-4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-Дигідро-2Н-хінолін-1-карбонілхлориду (Приклад 102Б) (20мг) в 2,2,2-трифторетанолі (5мл) нагрівали із зворотнім холодильником. Через 1г реакційну суміш охолоджували і концентрували і залишок хроматографували (5-10% EtOAc/гексан) одержуючи вказаний в заголовку продукт (22мг, 77%). МС m/z 685 (M⁺+19); ¹Н ЯМР (COCl₂) δ 3,82 (с, 3Н), 7,17 (С5, с, 1Н).

Сполуки Прикладів 103-106 одержували використовуючи прийнятні спирти, аналогічно способу описаному в послідовності реакцій Прикладів 102А-102В.

Приклад 103

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

МС m/z 640 (M⁺+2), 657 (M⁺+19); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 3,81 (с, 3Н), 7,14 (С5, с, 1Н).

Приклад 104

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

МС m/z 642 (M⁺+2), 659 (M⁺+19); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 3,81 (с, 3Н), 7,14 (С5, с, 1Н).

Приклад 105

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

МС m/z 656 (M⁺+2), 673 (M⁺+19); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 3,81 (с, 3Н), 7,14 (С5, с, 1Н).

Приклад 106

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

МС m/z 656 (M⁺+2), 673 (M⁺+19); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 3,81 (с, 3Н), 7,14 (С5, с, 1Н).

Приклад 107А

цис-4-(N-Бензилоксикарбонт-N-трет-бутоксикарбонт)аміно-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

До розчину цис-(2-циклопропіл-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл)карбамінової кислоти бензильового естеру (4,0г, 10,3ммоль) (одержаному з 4-трифторметиланіліну і циклопропанкарбоксальдегіду як в Прикладі 1) в 150мл безводного тетрагідрофурану додавали 4-диметиламінопіридин (5,0г) і ди-трет-бутилдикарбонат (8,96г, 41ммоль) і одержаний розчин перемішували протягом 24г. Реакційну суміш виливали в 100мл 2N HCl і екстрагували 2x200мл EtOAc. Об'єднані екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували одержуючи вказаний в заголовку продукт (6,5г), який використовували без подальшої очистки. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,4 (с, 9Н), 1,5 (с, 9Н), 2,35 (м, 1Н), 2,55 (м, 1Н), 4,0 (к, 1Н), 7,3 (с, 5Н), 7,5 (м, 3Н).

Приклад 107Б

цис-4-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

Суміш цис-(N-бензилоксикарбоніл-N-трет-бутоксикарбонт)аміно-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (Приклад 107А) (6,5г) і 10% Pd/C в 50мл EtOH і 50мл циклогексену кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 1г охолоджену реакційну суміш фільтрували крізь Целіт® і концентрували одержуючи вказаний в заголовку продукт (3,4г), який використовували без подальшої очистки. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,5 (д, 18Н), 1,7 (м, 1 Н), 2,5 (м, 1 Н), 4,0 (к, 1 Н), 7,6(м, 3Н).

Приклад 107В

цис-4-Аміно-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

Трифтороцтову кислоту (3,4г) додавали порціями до розчину цис-4-трет-бутоксикарбоніламіно-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (Приклад 107Б) (3,4г, 7,4ммоль) в 150мл дихлорметану і реакційну суміш перемішували до зникнення вихідних матеріалів, що визначали за допомогою тонкошарової хроматографії. Додавали маленьку кількість 1N NaOH і реакційну суміш сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Після хроматографії на силікагелі (50% етилацетат:гексан до 5% MeOH:дихлорметан) одержували вказаний в заголовку продукт (1,0г). ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,5 (с, 9Н), 1,7 (м, 1Н), 2,5 (м, 1Н), 4,1 (к, 1Н), 7,6 (м, 3Н).

Приклад 107Г

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

цис-4-Аміно-2-циклопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (Приклад 107В) (1,0г) піддавали відновному амінуванню (3,5-біс(трифторметил)бензальдегідом як в Прикладі 4 і ацилюванням метилхлорформіатом як в Прикладі 5) одержуючи 2,4г вказаної в заголовку сполуку. МС m/z 640 (M⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,5 (с, 9Н), 3,8 (с, 3Н), 7,1 (с, 1Н), 7,5-8,0 (м, 4Н).

Сполуки Прикладів 108-111 одержували виходячи з прийнятних вихідних матеріалів аналогічно способу описаному в послідовності реакцій в Прикладах 107А-107Г.

Приклад 108

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

МС m/z 657,3 (M⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 3,8 (с, 3Н), 6,8 (т, 1 Н).

Приклад 109

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

МС m/z 529,1 (M^+ -CO₂-tBu); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 0,9 (т, 3Н), 1,4 (с, 9Н), 8 (с, 3Н), 7,4 (с, 1Н).

Приклад 110

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

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,4 (с, 9Н), 3,8 (с, 3Н), 7,1 (с, 1Н), 7,8 (ш, 2Н).

Приклад 111

цис-4-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-циклопропіл-2,3,4,6,7,8-гексагідроциклопента[*g*]хінолін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

МС m/z 513,2 (M^+ -CO₂-tBu); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,1 (т, 2Н), 2,9 (м, 4Н), 3,8 (с, 3Н), 6,8 (с, 1Н).

Приклад 112А

(3,5-Біс-трифторметилбензил)-(7,8-диметокси-1-оксо-3,3а,4,5-тетрагідро-2-окса-9b-азаціклопента[*a*]нафтален-5-іл)карбамінової кислоти метиловий естер:

До розчину цис-4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-6,7-диметокси-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1,2-дикарбонової кислоти 2-бутилового естеру 1-етилового естеру (Приклад 5) (100мг, 0,15ммоль) в 8,5мл метанолу при 0°С додавали боргідрид натрію (57мг, 1,5ммоль) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1г. Реакційну суміш виливали у воду і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок хроматографували використовуючи 80% етилацетат/гексан одержуючи вказаний в заголовку продукт (70мг).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,8 (ш, 1Н), 2,4 (ш, 1Н), 3,6 (с, 3Н), 6,5 (ш, 1Н), 7,6 (ш, 2Н), 7,9 (с, 1Н).

Приклад 112Б

Цис-(3,5-Біс-трифторметилбензил)-(6,7-диметокси-2-метилсульфанілметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл)амін:

До розчину (3,5-біс-трифторметилбензил)-(7,8-диметокси-1-оксо-3,3а,4,5-тетрагідро-2-окса-9b-азаціклопента[*a*]нафтален-5-іл)карбамінової кислоти метиловий естер (Приклад 112А) (700мг) в диметилформаміді (15мл) додавали метилтіолат натрію (105мг, 1,5ммоль) і одержаний розчин нагрівали при 90°С протягом 15г. Реакційну суміш охолоджували, додавали воду і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Залишок хроматографували використовуючи 25% етилацетат/гексан одержуючи вказаний в заголовку продукт (120мг).

Приклад 112В

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

До охолодженого льодом розчину цис-(3,5-біс-трифторметилбензил)-(6,7-диметокси-2-метилсульфанілметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл)аміну (Приклад 112Б) (120мг) і піридину (0,50мл) в диілометані (30мл) додавали етилхлорформат (0,5мл). Розчин перемішували при 0°С протягом 30хв. і потім при кімнатній температурі протягом 18г. Реакційну суміш гасили водою і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок хроматографували 25% етилацетат/гексан одержуючи вказаний в заголовку продукт (100мг).

МС m/z 638,3 (M^+); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,1 (с, 3Н), 3,8 (с, 3Н), 3,9 (с, 3Н), 6,4 (с, 1Н), 7,0 (с, 1Н).

Приклад 113

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

До киплячого розчину цис-4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-(2-етоксикарбонілциклопропіл)-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропілового естеру (Приклад 53) (100мг, 0,14ммоль) в метанолі (40мл) порціями додавали боргідрид натрію (1,0г) і одержану суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 30хв. Охолоджену реакційну суміш концентрували і залишок розділяли між етилацетатом і 2N HCl. Водний шар знову екстрагували етилацетатом і об'єднані екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Залишок хроматографували 15-20% етилацетат/гексан одержуючи вказаний в заголовку продукт (55мг).

МС m/z 657,2 (M^+); ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 3,8 (с, 3Н), 3,9 (к, 1Н), 7,1 (с, 1Н), 7,5 (с, 2Н), 7,7 (с, 1Н).

Сполуки Прикладів 114-122 одержували в оптично збагаченій формі шляхом розділення відповідного рацемату або проміжної сполуки, що використовується при його одержанні, використовуючи методи описані в описі.

Приклад 114

4(S)-[(3,5-Біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2(S)-ізопропіл-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти ізопропіловий естер,

Енантіомер вказаного в заголовку Прикладу 20 продукту.

Приклад 115

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

Енантіомер вказаного в заголовку Прикладу 10 продукту.

Приклад 116

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

Енантіомер вказаного в заголовку Прикладу 107Г продукту.

Приклад 117

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

Енантіомер вказаного в заголовку Прикладу 63 продукту.

Приклад 118

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

Енантіомер вказаного в заголовку Прикладу 15 продукту.

Приклад 119

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

Енантіомер вказаного в заголовку Прикладу 78 продукту.

Приклад 120

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

Енантіомер вказаного в заголовку Прикладу 7Е продукту.

Приклад 121

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

Енантіомер вказаного в заголовку Прикладу 79 продукту.

Приклад 122

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

Енантіомер Прикладу 84.