



УКРАЇНА

(19) UA (11) 90726 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/498

A61P 35/00

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) ТРИЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЯКІ ЇХ МІС-
ТЯТЬ

1

2

(21) а200801063

(22) 29.01.2008

(24) 25.05.2010

(31) 07/00741

(32) 02.02.2007

(33) FR

(46) 25.05.2010, Бюл.№ 10, 2010 р.

(72) КАСАРА ПАТРІК, FR, ЛЕ ДІГУАР'Є ТЬЕРРІ,
FR, ЖЕНЕСТЕ ОЛІВ'Є, FR, ІКМАН ДЖОН, FR

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR

(56) US 3647791, 07.03.1972

WO 97/40015, 30.10.1997

WO 95/11903, 04.05.1995

UA 2001074957, 17.09.2001

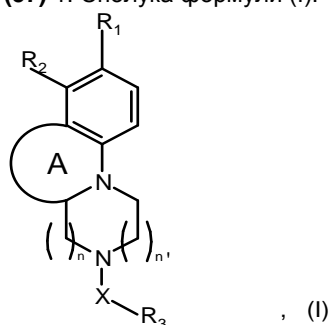
JP 08-269057, 15.10.1996

WO 96/23789, 08.08.1996

US 2005/0239789, 27.10.2005

US 2007/0106076, 10.05.2007

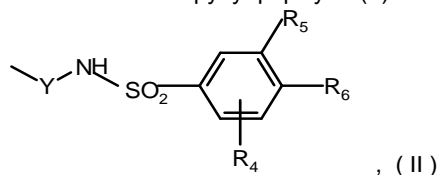
(57) 1. Сполука формули (I):



в якій:

A являє собою 5-, 6- або 7-членне ароматичне або неароматичне кільце, яке може містити 1 або 2 гетероатоми, які вибирають з кисню, сірки і азоту, останнє може бути заміщене лінійною або розгалуженою (C₁-C₆)алкільною групою, розуміється, що кільце A, визначене таким чином, не може містити 2 атоми сірки або 2 атоми кисню, і що один з кільцевих членів може бути C=O групою, n і n', які можуть бути однаковими або відрізнятись, являють собою 0, 1 або 2, де 0 < n + n' < 4, R₃ являє собою арильну або гетероарильну групу,

X являє собою лінійний або розгалужений алкілений ланцюг, який містить від 1 до 6 атомів вуглецю, один або два з цих атомів вуглецю можуть бути заміщені атомом кисню, циклоалкіленою групою, ариленою групою, гетероаріленою групою або SO₂ групою, одна з груп R₁ і R₂ являє собою атом водню, а інша являє собою групу формули (II):



в якій:

Y являє собою C=O або CH₂ групу, R₅ являє собою атом водню, у випадку якого R₆ являє собою атом водню або -NR₇R'₇ або -CH₂-NR₇R'₇ групу, в якій кожний R₇ і R'₇, які можуть бути однаковими або відрізнятись, незалежно один від іншого являють собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, заміщену однією або більше арильною, гетероарильною, арилокси, гетероарилокси, арилтіо, гетероарилтіо, гетероциклоалкільною або -NR₁₀R'₁₀ групами, де: NR₁₀ і R'₁₀, які можуть бути однаковими або відрізнятись, вибирають з водню, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, арилу і гетероарилу, або NR₁₀ і R'₁₀ утворюють насичену або ненасичену циклічну або біциклічну групу, яка може бути заміщена гетероатомом, який вибирають з кисню, азоту і сірки, розуміється, що один або більше з кільцевих членів може являти собою C=O групу або може бути заміщений, як вказано у визначенні гетероциклоалкілу, наведеному нижче, або R₅ і R₆ утворюють з двома атомами вуглецю, які їх несуть, ароматичне або неароматичне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих членів, один атом азоту яких знаходиться у пара-положенні до SO₂ групи, і що може містити в доповнення до атома азоту ще атом азоту і/або SO₂ групу, кільце, ви-

(13) C2

(11) 90726

(19) UA

значене таким чином, є заміщеним R_7 групою, як визначено вище,

R_4 являє собою атом галогену або NO_2 , R_8 , SO_2 - R_9 , лінійну або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу або лінійну або розгалужену (C_1 - C_6)алкоксигрупу, в якій R_8 може мати будь-які значення R_7 , як визначено вище,

R_9 являє собою аміногрупу або лінійну або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену, розуміється, що:

"арил" означає фенільну, нафтильну або біфенільну групу,

"гетероарил" означає будь-яку моно- або біциклічну групу, яка має щонайменше одну ароматичну частину і містить від 5 до 10 кільцевих членів і яка може містити від 1 до 3 гетероатомів, які вибирають з кисню, сірки і азоту, такі як групи фурану, тіофену, піролу, імідазоліну, піридину, хіноліну, ізохіноліну, хроману, індолу, бензотіофену, бензофурану, 1,3-бензодіоксолу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксину,

"гетероциклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну неароматичну групу, яка містить від 4 до 10 кільцевих членів і яка може містити від 1 до 3 гетероатомів, які вибирають з кисню, сірки і азоту,

"циклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну неароматичну групу, яка містить від 4 до 10 кільцевих членів,

арильна, гетероарильна, гетероциклоалкільна і циклоалкільна групи, визначені таким чином, можуть бути заміщені за допомогою від 1 до 3 груп, які вибирають з лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6)алкілу, необов'язково заміщеного гідрокси або аміногрупою, лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6)алкокси, гідрокси, карбокси, формілу, нітро, ціано, аміно, лінійного або розгалуженого полігало- (C_1 - C_6)алкілу, алкоксикарбонілу і атомів галогену,

"арилен", "гетероарилен" і "циклоалкілен" означають, відповідно, арильну, гетероарильну або циклоалкільну групу, як визначено вище, включену замість атома вуглецю алкіленового ланцюга, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

2. Сполука формули (I) за п. 1, в якій Y являє собою групу $\text{C}=\text{O}$, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

3. Сполука формули (I) за п. 1, в якій n і n' являють собою 1, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

4. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R_4 являє собою групу NO_2 і SO_2CF_2 , її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

5. Сполука формули (I) за п. 1, в якій $X\text{-}R_3$ являє собою ([1,1'-біфеніл]-2-іл)метильну групи, необов'язково заміщену однією або більше групами, які вибирають з галогену, ціано, аміно, амінометилу і трифторметилу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

6. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R_5 являє собою атом водню, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

7. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R_7 являє собою 1-(N,N -диметиламіно)-4-(фенілсульфаніл)-бутан-3-ільну групу, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

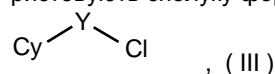
8. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R_7 являє собою 1-($\text{NR}_{10}\text{R}'_{10}$)-4-(фенілсульфаніл)-бутан-3-ільну групу, R_{10} і R'_{10} є такими, що вони утворюють насичену або ненасичену циклічну або біциклічну групу, необов'язково заміщену гетероатомом, вибраним з кисню, азоту і сірки, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

9. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R'_7 являє собою атом водню, її енантіомери і діастереоізомери і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

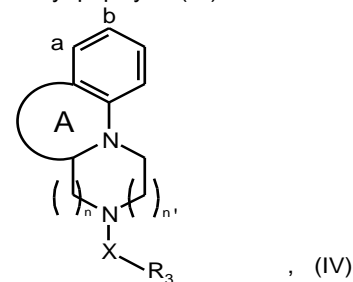
10. Сполуки формули (I), які являють собою:
 $\text{N}-\{[(4aR)-3-\{[(4'-\text{хлор}-[1,1'\text{-біфеніл}]-2\text{-іл)метил}-2,3,4,4a,5,6\text{-гексагідро-}1\text{H-піразино}[1,2\text{-a}]\text{хінолін-}8\text{-іл}\}карбоніл]-4-\{[(1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл\}аміно]-3\text{-нітробензолсульфонамід},$
 $\text{N}-\{[(10a\alpha)-2-\{[(4'-\text{хлор}-[1,1'\text{-біфеніл}]-2\text{-іл)метил}-1,2,3,4,10,10a\text{-гексагідропіразино}[1,2\text{-a}]\text{індол-}8\text{-іл}\}карбоніл]-4-\{[(1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл\}аміно]-3\text{-нітробензолсульфонамід},$
 $\text{N}-\{[(10a\beta)-2-\{[(4'-\text{хлор}-[1,1'\text{-біфеніл}]-2\text{-іл)метил}-1,2,3,4,10,10a\text{-гексагідропіразино}[1,2\text{-a}]\text{індол-}8\text{-іл}\}карбоніл]-4-\{[(1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл\}аміно]-3\text{-нітробензолсульфонамід},$
 $\text{N}-\{[(10a\alpha)-2-\{[(4'-\text{хлор}-[1,1'\text{-біфеніл}]-2\text{-іл)метил}-1,2,3,4,10,10a\text{-гексагідропіразино}[1,2\text{-a}]\text{індол-}8\text{-іл}\}карбоніл]-4-\{[(1R)-3-(4\text{-морфолініл})-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл\}аміно]-3\text{-нітробензолсульфонамід},$
 $\text{N}-\{[(10a\alpha)-2-\{[(4'-\text{хлор}-[1,1'\text{-біфеніл}]-2\text{-іл)метил}-1,2,3,4,10,10a\text{-гексагідропіразино}[1,2\text{-a}]\text{індол-}8\text{-іл}\}карбоніл]-4-\{[(1R)-3-(4\text{-морфолініл})-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл\}аміно]-3\text{-[(трифторметил)сульфоніл]бензолсульфонамід},$
 $\text{N}-\{[(4aR)-3-\{[2-(4\text{-хлорфеніл})-5,5\text{-диметил-}1\text{-циклогексен-}1\text{-іл}\}метил]-2,3,4,4a,5,6\text{-гексагідро-}1\text{H-піразино}[1,2\text{-a}]\text{хінолін-}8\text{-іл}\}карбоніл]-4-\{[(1R)-3-(4\text{-морфолініл})-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл\}аміно]-3\text{-[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід},$
 $\text{N}-\{[(10a\beta)-2-\{[2-(4\text{-хлорфеніл})-5,5\text{-диметил-}1\text{-циклогексен-}1\text{-іл}\}метил]-1,2,3,4,10,10a\text{-гексагідропіразино}[1,2\text{-a}]\text{індол-}8\text{-іл}\}карбоніл]-4-\{[(1R)-3-(4\text{-морфолініл})-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл\}аміно]-3\text{-[(трифторметил)-сульфоніл]бензолсульфонамід}$
бісгідрохлорид,
 $\text{N}-\{[(4aR)-3-\{[4-(4\text{-хлорфеніл})-3\text{-піридил\}метил]-2,3,4,4a,5,6\text{-гексагідро-}1\text{H-піразино}[1,2\text{-a}]\text{хінолін-}8\text{-іл}\}карбоніл]-4-\{[(1R)-2-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]етил\}аміно]-3\text{-нітробензолсульфонамід},$

N-(((4aR)-3-[(4-аміно-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,
 N-(((4aR)-3-[(4-амінометил)-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,
 N-(((4aR)-3-[(3'-фтор-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,
 N-(((4aR)-3-[(4'-трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,
 N-(((4aR)-3-[(4'-ціано-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,
 N-(((4aR)-3-[2-(1,3-бензодіоксол-5-іл)бензил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,
 N-(((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,
 N-(((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл)аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]бензолсульфонамід,
 N-(((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-метил-1-піперазиніл)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,
 N-(((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(1-піперидил)-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,
 N-(((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(1-піролідиніл)-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,
 N-(((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(3,6-дигідро-1(2Н)-піридил)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,
 N-(((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(1-азепаніл)-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,

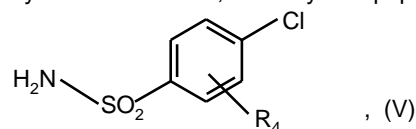
N-(((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-((1R,5S)-3-азабіцикло-[3.1.0]гекс-3-ил)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід, і
 їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною сіллю або основою.
 11. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою N-(((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід, і
 її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.
 12. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою N-(((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід біс(гідрохлорид).
 13. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою натрій N-(((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід.
 14. Спосіб одержання сполуки формули (I), який **відрізняється** тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (III):



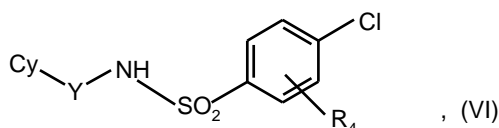
в якій Y є таким же, як визначено для формули (I), і Cu являє собою конденсовану трициклічну систему формули (IV):



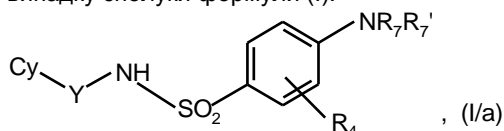
в якій A, X, n, n' і R₃ є такими ж, як визначено для формули (I), -Y-Cl група є прикріпленою у положенні a або b трициклічної системи, визначеної таким чином, сполуку формули (III) конденсують, в основному середовищі у присутності або за відсутності з'єднувального агента, зі сполукою формули (V):



в якій R₄ є таким же, як визначено для формули (I), з одержанням сполуки формули (VI):

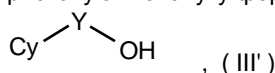


в якій Cu, Y і R₄ є такими ж, як визначено тут вище, яку конденсують зі сполукою формули HNR₇R'₇, в якій R₇ і R'₇ є такими ж, як визначено для формули (I), з одержанням сполуки формули (I/a), окремого випадку сполуки формули (I):

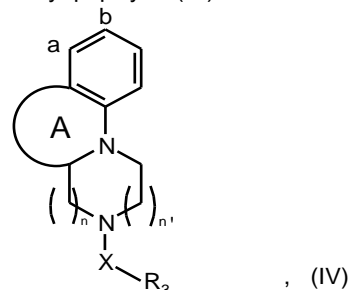


в якій Cu, Y, R₄, R₇ і R'₇ є такими ж, як визначено тут вище, яка може бути очищена відповідно до звичайної методики розділення, перетворена, якщо бажано, на її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою і необов'язково розділена на її ізомери відповідно до звичайної методики розділення.

15. Спосіб одержання сполуки формули (I), який **відрізняється** тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (III'):

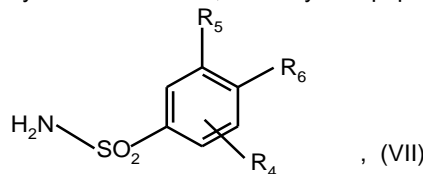


в якій Y є таким же, як визначено для формули (I), і Cu являє собою конденсовану трициклічну систему формули (IV):



в якій A, X, R₃, n і n' є такими ж, як визначено для формули (I), -Y-OH група є прикріпленою у положенні a або b трициклічної системи, визначеної таким чином,

сполуку формули (III') конденсують, в основному середовищі у присутності або за відсутності з'єднувального агента, зі сполукою формули (VII):



в якій R₄, R₅ і R₆ є такими ж, як визначено для формули (I),

з одержанням сполуки формули (I), яка може бути очищена відповідно до звичайної методики розділення, перетворена, якщо бажано, на її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою і необов'язково розділена на її ізомери відповідно до звичайної методики розділення.

16. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-13 або її адитивну сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами.

17. Фармацевтична композиція за п. 16 для застосування у виробництві лікарських засобів як проапоптотичних агентів.

18. Фармацевтична композиція за п. 16 для застосування у виробництві лікарських засобів для використання у лікуванні раку.

19. Фармацевтична композиція за п. 16 для застосування у виробництві лікарських засобів для використання у лікуванні раку міхура, мозку, грудей і матки, хронічної лімфоїдної лейкемії, раку ободової кишки, стравоходу і печінки, лімфобластичної лейкемії, фолікулярної лімфоми, меланоми, злоякісної хвороби крові, мієломи, раку яєчників, недрібноклітинного раку легень, раку простати і дрібноклітинного раку легень.

20. Комбінація сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-13 з протираковим агентом, який вибирають з генотоксичного агента, мітотичних інгібіторів, антиметаболітів, інгібіторів протеасоми та інгібіторів кінрази.

21. Застосування комбінації за п. 20 у виробництві лікарських засобів для використання при лікуванні раку.

22. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-13 у поєднанні з радіотерапією при лікуванні раку.

Даний винахід стосується нових трициклічних сполук, способу їх одержання і фармацевтичних композицій, які їх містять.

Сполуки даного винаходу є новими і володіють дуже цінними фармакологічними властивостями в галузі апоптозу і онкології.

Апоптоз, або природна смерть клітини, являє собою ключовий фізіологічний процес в ембріональному розвитку і у підтриманні гомеостазу тканини.

Апоптотична смерть клітини приводить до морфологічних змін, таких як наприклад конденсація ядра, фрагментація ДНК і біохімічних явищ,

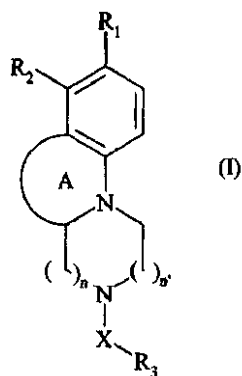
таких як активація каспаз, що викликає пошкодження ключових структурних компонентів клітини, таким чином індуючи її розкладання і смерть. Регулювання процесу апоптозу є комплексним і включає активацію або придушення декількох внутрішньоклітинних сигнальних шляхів (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

Розлади в апоптозі залучені в певні патології. Підвищений апоптоз асоційований з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера та ішемія. Навпаки, недостатність виконання апоптозу відіграє значну роль в розвитку раків і їх стійкості до хіміч-

ного впливу, при аутоімунних захворюваннях, запальних захворюваннях і вірусних інфекціях. Відповідно, відсутність апоптозу є однією з фенотипічних характерних рис раку (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

Сполуки за даним винаходом, окрім того, що вони є новими, володіють проапоптотичними властивостями, що означає, що вони можуть бути застосовані при патологіях, які викликають розлади в апоптозі, таких як, наприклад, при лікуванні раку.

Даний винахід стосується більш конкретно сполуки формули (I):



в якій:

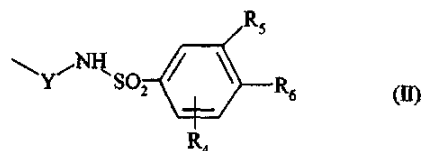
- A являє собою 5, 6 або 7-членне ароматичне або неароматичне кільце, яке може містити 1 або 2 гетероатоми, які вибирають з кисню, сірки і азоту, останнє може бути заміщене лінійною або розгалуженою (C_1-C_6)алкільною групою, розуміється, що кільце A, визначене таким чином, не може містити 2 атоми сірки або 2 атоми кисню, і що один з кільцевих членів може бути $C=O$ групою,

- n і n' , які можуть бути однаковими або відрізнятися, являють собою 0, 1 або 2, де $0 < n + n' < 4$,

- R_3 являє собою арильну або гетероарильну групу,

- X являє собою лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг, який містить від 1 до 6 атомів вуглецю, один або два з цих атомів вуглецю можуть бути заміщені атомом кисню, циклоалкіленовою групою, ариленовою групою, гетероариленовою групою або SO_2 групою,

- одна з груп R_1 і R_2 являє собою атом водню, а інша являє собою групу формули (II):



в якій:

- Y являє собою $C=O$ або CH_2 групу,

- R_5 являє собою атом водню, у випадку якого R_6 являє собою атом водню або $-NR_7R'_7$ або $-CH_2-NR_7R'_7$ групу, в якій кожний R_7 і R'_7 , які можуть бути однаковими або відрізнятися, незалежно один від іншого являють собою атом водню або лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу, заміщену однією або більше арильною, гетероарильною,

арилокси, гетероарилокси, арилтіо, гетероарилтіо, гетероциклоалкільною або $-NR_{10}R'_{10}$ групами, де:

- NR_{10} і R'_{10} , які можуть бути однаковими або відрізнятися, вибирають з водню, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкілу, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкокси, арилу і гетероарилу, або

- NR_{10} і R'_{10} утворюють насичену або ненасичену циклічну або біциклічну групу, яка може бути заміщена гетероатомом, який вибирають з кисню, азоту і сірки, розуміється, що один або більше з кільцевих членів може являти собою $C=O$ групу або може бути заміщений як вказано у визначенні гетероциклоалкілу, наведеному нижче,

або R_5 і R_6 утворюють з двома атомами вуглецю, які їх несуть, ароматичне або неароматичне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих членів, один атом азоту яких знаходиться у пара положенні до SO_2 групи, і що може містити в доповнення до атома азоту ще атом азоту і/або SO_2 групу, кільце, визначене таким чином, є заміщеним R_7 групою, як визначено вище,

- R_4 являє собою атом галогену або NO_2 , R_8 , SO_2-R_9 , лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу або лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкоксигрупу, в якій R_8 може мати будь-які значення R_7 , як визначено вище,

- R_9 являє собою аміногрупу або лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену, розуміється, що:

- "арил" означає фенільну, нафтильну або біфенільну групу,

- "гетероарил" означає будь-яку моно- або біциклічну групу, яка має щонайменше одну ароматичну частину і містить від 5 до 10 кільцевих членів і яка може містити від 1 до 3 гетероатомів, які вибирають з кисню, сірки і азоту, такі як групи фурану, тіофену, піролу, імідазоліну, піридину, хіноліну, ізохіноліну, хроману, індолу, бензотіофену, бензофурану, 1,3-бензодіоксолу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксину,

- "гетероциклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну неароматичну групу, яка містить від 4 до 10 кільцевих членів і яка може містити від 1 до 3 гетероатомів, які вибирають з кисню, сірки і азоту,

- "циклоалкіл" означає будь-яку моно- або біциклічну неароматичну групу, яка містить від 4 до 10 кільцевих членів,

арильна, гетероарильна, гетероциклоалкільна і циклоалкільна групи, визначені таким чином, можуть бути заміщені за допомогою від 1 до 3 груп, які вибирають з лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкілу, необов'язково заміщеного гідрокси або аміногрупою, лінійного або розгалуженого (C_1-C_6)алкокси, гідрокси, карбокси, формілу, нітро, ціано, аміно, лінійного або розгалуженого полігало- (C_1-C_6)алкілу, алкоксикарбонілу і атомів галогену,

- "арилен", "гетероарилен" і "циклоалкілен" означають, відповідно, арильну, гетероарильну або циклоалкільну групу, як визначено вище, включену замість атома вуглецю алкіленового ланцюга,

її енантимери і діастереоізмери, і її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані як не обмежувальний приклад хлористоводнева кислота, бромисто-воднева кислота, сірчана кислота, фосфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, маленова кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, щавлева кислота, метансульфонова кислота, камфорна кислота і т.д.

Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згадані як не обмежувальний приклад гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін і т.д.

У переважно являє собою групу C=O.

Переважне значення для n і n' складає 1.

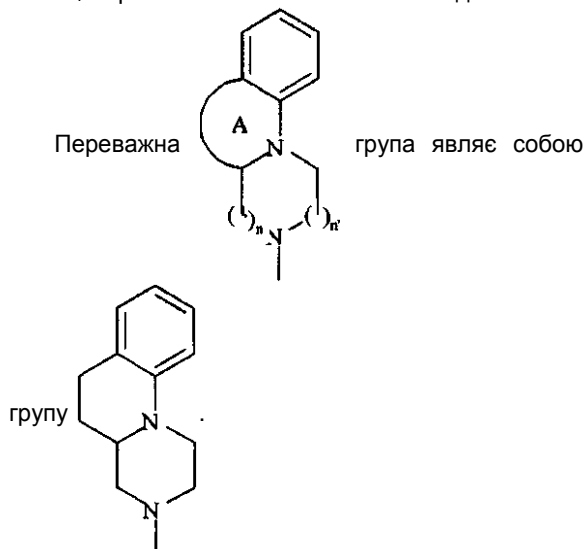
Переважні групи R₄ являють собою групи NO₂ і SO₂CF₃.

Переважні групи X-R₃ являють собою ([1,1'-біфеніл]-2-іл)метильні групи, необов'язково заміщені однією або більше групами, які вибирають з галогену, ціано, аміно, амінометилу і трифторметилу.

R₅ переважно являє собою атом водню.

Переважні групи R₇ являють собою групи 1-(N,N-диметиламіно)-4-(фенілсульфаніл)-бутан-3-іл і 1-(NR₁₀R'₁₀)-4-(фенілсульфаніл)-бутан-3-іл, R₁₀ і R'₁₀ є такими, що вони утворюють насичену або ненасичену циклічну або біциклічну групу, необов'язково заміщену гетероатомом, вибраним з кисню, азоту і сірки.

R'₇ переважно являє собою атом водню.



Більш конкретно, винахід стосується сполук формули (I), які являють собою:

- N-((4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,

- N-((4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-((1R)-3-(диметиламіно)-

1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамідбістрифторацетат,

- N-((4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-бензолсульфонамід,

- N-((4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-бензолсульфонамідгідрохлорид,

- N-((4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-бензолсульфонамід,

- N-((4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-бензолсульфонамідгідрохлорид,

- N-((4aS,R)-3-[(1,1'-біфеніл)-2-ілметил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]-пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід,

- N-((4aS,R)-3-[(1,1'-біфеніл)-2-ілметил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]-пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід біс(гідрохлорид),

- N-((4aS,R)-3-(2-бензилбензил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-

фенілсульфаніл)етил]аміно)бензолсульфонамід,

- N-((4aS,R)-3-(2-бензилбензил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно)бензолсульфонамідгідрохлорид,

- 3-нітро-N-((4aS,R)-3-[2-(2-фенілетил)бензил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-бензолсульфонамід,

- N-((4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-бензолсульфонамід,

- N-((4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-феноксіетил]аміно]бензолсульфонамід,

- N-((4aS,R)-3-[(1,1'-біфеніл)-2-ілметил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[3-(фенілсульфаніл)аміно]сульфонамід бензолу,

- 4-[(2-аніліноетил)аміно]-N-((4aS,R)-3-[(1,1'-біфеніл)-2-ілметил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітробензолсульфонамід,

- N-((4aS,R)-3-[(1,1'-біфеніл)-2-ілметил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[3-(диметиламіно)пропіл][2-(фенілсульфаніл)-етил]аміно)-3-нітробензолсульфонамід,

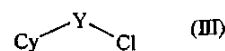
- N-((4aS,R)-3-[(1,1'-біфеніл)-2-ілметил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-

-- N-(((4aR)-3-[[2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-[[трифторметил]сульфоніл)-бензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-(((10aβ)-2-[[2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл]метил]-1,2,3,4,10,10а-гексагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-[[трифторметил]сульфоніл)бензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-(((4aR)-3-[[4-(4-хлорфеніл)-3-піридил]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-2-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл)метил]етил]аміно)-3-нітробензолсульфонамід тригідрохлорид,
 - N-(((4aR)-3-[[4-аміно-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід тригідрохлорид,
 - N-(((4aR)-3-[[4-(амінометил)-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід тригідрохлорид,
 - N-[[((4aR)-3-[[3'-фтор-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-[[((4aR)-3-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-[[((4aR)-3-[[4'-ціано-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-[[((4aR)-3-[[2-(1,3-бензодіоксол-5-іл)бензил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-[[((4aR)-3-[[4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-[[((4aR)-3-[[4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-[[трифторметил]сульфоніл)бензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-[[((4aR)-3-[[4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-метил-1-піперазиніл)-1-

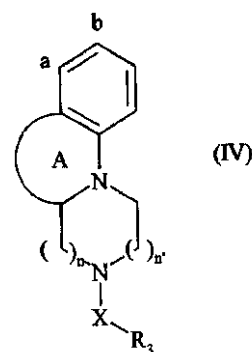
[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-[[((4aR)-3-[[4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(1-піперидил)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-[[((4aR)-3-[[4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(1-піролідиніл)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-[[((4aR)-3-[[4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(3,6-дигідро-1(2H)-піридил)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-[[((4aR)-3-[[4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(1-азепаніл)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - N-[[((4aR)-3-[[4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-((1R,5S)-3-азабіцикло-[3.1.0]гекс-3-ил)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид,
 - натрій N-[[((4aR)-3-[[4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл)метил]пропіл]аміно)-3-нітробензолсульфонамід.

Енантіомери, діастереоізомери і їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою переважних сполук винаходу утворюють невід'ємну частину даного винаходу.

Винахід стосується також способу одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (III):



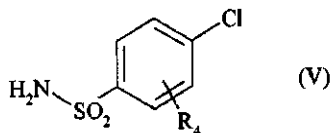
в якій Y є таким же, як визначено для формули (I), і Cy являє собою конденсовану трициклічну систему формули (IV):



в якій A, X, n, n' і R₃ є такими ж, як визначено для формули (I), -Y-Cl група є прикріпленою у

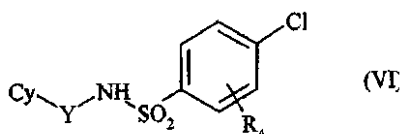
положенні а або b трициклічної системи, визначеної таким чином,

сполуку формули (III) конденсують, в основному середовищі у присутності або за відсутності з'єднувального агента, зі сполукою формули (V):



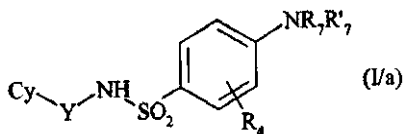
в якій R4 є таким же, як визначено для формули (I),

для одержання сполуки формули (VI):



в якій Cy, Y і R4 є такими ж, як визначено тут вище,

яку конденсують зі сполукою формули HNR7R'7, в якій R7 і R'7 є такими ж, як визначено для формули (I), для одержання сполуки формули (I/a), окремого випадку сполуки формули (I):

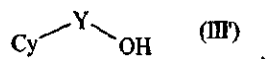


в якій Cy, Y, R4, R7 і R'7 є такими ж, як визначено тут вище,

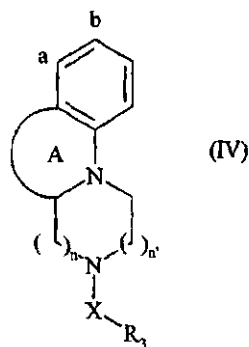
яка може бути очищеною відповідно до звичайної методики розділення, перетворена, якщо бажано, на її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою і необов'язково розділена на її ізомери відповідно до звичайної методики розділення.

Сполуки формул (III) і (V) являють собою або комерційні сполуки, або кваліфікований в даній галузі фахівець може одержати їх за допомогою звичайних хімічних реакцій, розкритих в літературі.

Інший переважний аспект стосується способу одержання сполуки формули (I), який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (III'):

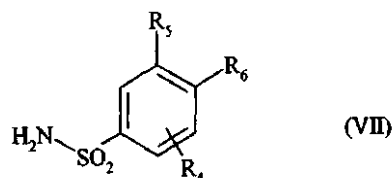


в якій Y є таким же, як визначено для формули (I), і Cy являє собою конденсовану трициклічну систему формули (IV):



в якій A, X, R3, n і n' є такими ж, як визначено для формули (I), -Y-OH група є прикріпленою у положенні а або b трициклічної системи, визначеної таким чином,

сполуку формули (III') конденсують, в основному середовищі у присутності або за відсутності з'єднувального агента, зі сполукою формули (VII):



в якій R4, R5 і R6 є такими ж, як визначено для формули (I),

для одержання сполуки формули (I), яка може бути очищеною відповідно до звичайної методики розділення, перетворена, якщо бажано, на її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою і необов'язково розділена на її ізомери відповідно до звичайної методики розділення.

Сполуки формул (III') і (VII) являють собою або комерційні сполуки, або кваліфікований в даній галузі фахівець може одержати їх за допомогою звичайних хімічних реакцій, розкритих в літературі.

Фармакологічне дослідження сполук за даним винаходом показало, що вони володіють проапоптотичними властивостями. Здатність повторно активувати апоптотичний процес в ракових клітинах представляє найбільший терапевтичний інтерес при лікуванні раків.

Більш конкретно, сполуки відповідно до даного винаходу будуть корисними у лікуванні хемо- або радіорезистентних раків, і при злоякісних хворобах крові і при дрібноклітинному раку легень.

Серед лікувань раків, які розглядають, можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, раки міхура, мозку, грудей і матки, хронічна лімфоїдна лейкемія, раки ободової кишки, стравоходу і печінки, лімфобластична лейкемія, фолікулярна лімфома, меланома, злоякісна хвороба крові, мієлома, рак яєчників, недрібноклітинний рак легень, рак простати і дрібноклітинний рак легень.

Даний винахід стосується також фармацевтичних композицій, які включають щонайменше одну сполуку формули (I) окремо або в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятним наповнювачем.

Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані більш конкретно ті, які прийнятні для орального, парентерального, назального, під- або черезшкірного, ректального, під'язикового, очного або респіраторного введення, особливо таблетки або драже, під'язикові таблетки, саше, пакети, желатинові капсули, коржики, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі і ампули, придатні для пиття або ін'єкцій.

Дозування змінюється відповідно до статі, віку і ваги пацієнта, шляху введення, природи терапевтичного призначення або будь-якого пов'язаного лікування, і знаходиться в діапазоні від 0,01мг до 1г за 24 години за одне або більше введення.

Крім того, даний винахід стосується також поєднання сполуки формули (I) з протираковим агентом, який вибирають з генотоксичного агента, мітотичних інгібіторів, антиметаболітів, інгібіторів протеасоми та інгібіторів кінази, і застосування цього типу комбінації у виробництві лікарських засобів для використання у лікуванні раку.

Сполуки за даним винаходом можуть також бути застосовані у поєднанні з радіотерапією при лікуванні раку.

Наступні Приготування і Приклади ілюструють винахід, але не обмежують його жодним чином.

Приготування 1: (4aS,R)-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Стадія А: 6-Метокси-2-хінолінкарбальдегід

Оксид селену додають порціями до розчину 6-метокси-2-метилхіноліну (42г) в 400мл суміші діоксан/Н₂О (5%) і тоді все нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш залишають охолоджуватись, метал видаляють фільтруванням і проводять концентрування досуха. Одержану тверду речовину темно-коричневого кольору очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/АсОЕт 80/20) для одержання вказаного у заголовку продукту у формі твердої речовини білого кольору.

Стадія В: 2-[(6-Метокси-2-хінолін)метил]аміноетанол

9,5мл 3-амінопропанолу додають до суспензії сполуки, одержаної на Стадії А (28г) у 200мл EtOH, і все кип'ятять зі зворотним холодильником, використовуючи апарат Діна-Старка протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрують досуха і виливають в об'єм 200мл EtOH при 0°C; потім додають порціями 14г NaBH₄. Все потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрують досуха, гідролізують з Н₂О і екстрагують з СН₂Cl₂. Висушування над MgSO₄ і концентрування досуха дають олію, яка поступово кристалізується. Кристали потім порошокують в діізопропіловому ефірі, фільтрують і висушують для одержання вказаного у заголовку продукту у формі кристалів бежевого кольору.

Стадія С: 2-[(6-Метокси-1,2,3,4-тетрагідро-2-хінолін)метил]аміноетанол

169г нікелю Ренея додають порціями до розчину сполуки, одержаної на Стадії В, (33г) в суміші 50/50 MeOH/КОН 1М (1,21). Все потім перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Метал потім видаляють фільтру-

ванням і фільтрат концентрують досуха. Залишок потім додають в СН₂Cl₂, гідролізують з Н₂О і потім екстрагують декілька разів з СН₂Cl₂. Екстракти потім об'єднують, висушують над MgSO₄, фільтрують і концентрують досуха. Одержані кристали порошокують в діізопропіловому ефірі, фільтрують і висушують для одержання вказаної у заголовку сполуки у формі кристалів білого кольору.

Стадія D: (4aS,R)-8-Метокси-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін

P₂O₅ (18г) додають до суспензії сполуки, одержаної на Стадії С, (10г) в 200мл о-ксилену. Все потім нагрівають при 150°C протягом ночі. Суміш залишають охолоджуватись, проводять концентрування досуха і потім повільно проводять холодний гідроліз з Н₂О, потім повільно додають 5N NaOH без підігрівання і все перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім екстрагують декілька разів з СН₂Cl₂, висушують над MgSO₄ і концентрують досуха для одержання коричневої олії, яка відповідає вказаному у заголовку продукту, яка використовують безпосередньо без очищення на наступній Стадії.

Стадія E: (4aS,R)-3-Бензил-8-метокси-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін

Сполуку, одержану на Стадії D, (7г) розчиняють в 100мл DMF, і туди потім додають піряд 8,85г K₂CO₃, 4,2мл броміду бензилу і 100мг NaI, і все нагрівають при 80°C протягом 2 годин. Проводять концентрування досуха і залишок додають в АсОЕт. Органічну фазу промивають Н₂О, потім насиченим розчином LiCl і потім насиченим розчином NaCl. Органічну фазу висушують над MgSO₄ і концентрують досуха. Залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/АсОЕт 95/5) для одержання вказаного у заголовку продукту у формі твердої речовини кремового кольору.

Стадія F: (4aS,R)-3-Бензил-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл трифторметансульфонат

Розчин 1М BBr₃/CH₂Cl₂ додають до розчину сполуки, одержаної на Стадії E, (5г) в 100мл СН₂Cl₂ при 0°C і все потім перемішують, повертаючи поступово до температури навколишнього середовища. Температуру і перемішування підтримують протягом ночі. Температуру суміші потім повертають до 0°C і повільно додають 50мл MeOH і суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім концентрують досуха і наповнюють декілька разів діізопропіловим ефіром. Одержані кристали бежевого кольору потім відфільтровують і висушують. Кристали потім розчиняють в 100мл СН₂Cl₂, і потім краплями додають 11,6мл Et₃N і трифлатного донора (8,84г), і все перемішують при температурі навколишнього середовища. Проводять гідроліз з Н₂О і потім екстрагують двічі з СН₂Cl₂. Органічні екстракти об'єднують, висушують над MgSO₄ і концентрують досуха. Залишок потім очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/АсОЕт 9/1) для одержання вказаного у заголовку продукту у формі кристалів кремово-білого кольору.

Стадія G: Метил (4aS,R)-3-бензил-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат

Сполуку, одержану на Стадії F, (3,6г) розчиняють в 100мл суміші DMSO/MeOH (3/2) і потім додають підряд 2,6мл Et₃N, 0,19г Pd(OAc)₂ і 0,935г drpf ліганду. Суміш дегазують в атмосфері аргону протягом 20 хвилин, потім оксид вуглецю газують протягом 30 хвилин і суміш потім насичують оксидом вуглецю протягом 15 хвилин. Все потім герметично закупорюють і нагрівають при 65°C протягом 3 годин. Суміші дають охолонути і оксид вуглецю видаляють з аргonom. Реакційну суміш потім гідролізують з H₂O і екстрагують з AcOEt. Органічні екстракти об'єднують, висушують над MgSO₄ і концентрують досуха. Залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю для одержання вказаного у заголовку продукту у формі олії, яка кристалізується.

Стадія H: Метил (4aS,R)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат 0,64г 10% Pd/C і потім 2,4г NH₄COOH додають підряд до розчину сполуки, одержаної на Стадії G, (3,2г) в 100мл суміші THF/MeOH (50/50), і все нагрівають при 50°C протягом 4 годин. Реакційну суміш потім охолоджують і фільтрують, і фільтрат концентрують досуха. Одержану тверду речовину додають в діізопропіловий ефір, порошокують, фільтрують і концентрують досуха для одержання вказаного у заголовку продукту у формі твердої речовини білого кольору.

Стадія I: Метил (4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат

Сполуку, одержану на Стадії H, (7г) розчиняють в 100мл DMF, туди потім додають підряд 8,85г K₂CO₃, 4,2мл 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфенілу і 100мг NaI і все нагрівають при 80°C протягом 2 годин. Проводять концентрування досуха і залишок потім додають в AcOEt і промивають H₂O, насиченим розчином LiCl і потім насиченим розчином NaCl. Органічну фазу висушують над MgSO₄ і концентрують досуха. Залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/AcOEt 95/5) для одержання вказаного у заголовку продукту у формі твердої речовини кремово-білого кольору.

Стадія J: (4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

9мл 6N HCl додають до розчину 0,5г сполуки, одержаної на Стадії I, в 9мл діоксану. Все потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 4 годин і потім концентрують досуха. Одержану тверду речовину порошокують в діізопропіловому ефірі, фільтрують і висушують для одержання вказаної у заголовку сполуки у формі твердої речовини голубувато-білого кольору.

Приготування 2: (4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Методика є такою ж, як і для Приготування 1, замінюючи 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл на Стадії I на 4-хлор-3'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл.

Приготування 3: (4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-

піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Приготування 1, замінюючи 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл на Стадії I на 4-хлор-4'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл.

Приготування 4: (4aS,R)-3-[(1,1'-Біфеніл]-2-ілметил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Приготування 1, замінюючи 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл на Стадії I на 2-(хлорметил)-1,1'-біфеніл.

Приготування 5: (4aS,R)-3-(2-Бензилбензил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Приготування 1, замінюючи 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл на Стадії I на 1-бензил-2-(хлорметил)бензол.

Приготування 6: (4aS,R)-3-[2-(2-Фенілетил)бензил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Приготування 1, замінюючи 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл на Стадії I на 1-(хлорметил)-2-(2-фенілетил)бензол.

Приготування 7: (4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-7-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Приготування 1, замінюючи 6-метокси-2-метилхінолін на Стадії A на 5-метокси-2-метилхінолін.

Приготування 8: (4aS,R)-3-[(1,1'-Біфеніл]-2-ілметил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-7-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Приготування 1, замінюючи 6-метокси-2-метилхінолін на Стадії A на 5-метокси-2-метилхінолін, і замінюючи 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл на Стадії I на 2-(хлорметил)-1,1'-біфеніл.

Приготування 9: 2-[(1,1'-Біфеніл]-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-a]індол-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Стадія A: Етил 5-метокси-1H-індол-2-карбоксилат

14,5мл тіоніл хлориду додають краплями, використовуючи краплинну ліжку, до суспензії 20г 5-метокси-1H-індол-2-карбонової кислоти в 100мл абсолютного етанолу при 0°C. Суміші дають повернутись поступово до температури навколишнього середовища, як тільки завершують додавання, і потім м'яко нагрівають зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш потім концентрують і одержану тверду речовину порошокують в діізопропіловому ефірі, фільтрують і висушують. Вказаний у заголовку продукт одержують у формі твердої речовини темно-коричневого кольору.

Стадія B: Етил 1-(ціанометил)-5-метокси-1H-індол-2-карбоксилат

20,8г сполуки, одержаної на Стадії A, розчиненої в 150мл безводного DMF, додають краплями, використовуючи краплинну ліжку, до суспензії 5,7г NaN (60%) в 100мл безводного DMF, суміш перемішують протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища і потім додають 12мл хлорацетонітрилу і все перемішують протягом ночі

при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш потім концентрують досуха, додають в AcOEt, гідролізують з H₂O, і потім екстрагують двічі з AcOEt. Органічні фази потім об'єднують, промивають насиченим розчином LiCl і потім насиченим розчином NaCl, висушують над MgSO₄, фільтрують і концентрують досуха. Тверду речовину потім очищують хроматографією над силікагелем (гептан/AcOEt 95/5) для одержання вказаного у заголовку продукту у формі твердої речовини жовтуватого кольору.

Стадія C: 8-Метокси-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол

57мл комерційного 1M розчину алюмогідриду в THF додають краплями, використовуючи краплинну лійку, до 7,35г розчину сполуки, одержаної на Стадії B, в 150мл безводного THF при 0°C. Суміші дають повернутись поступово до температури навколишнього середовища і потім м'яко нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміші дають охолонути і потім повертають до 0°C і гідроліз проводять повільно насиченим розчином сегнетової солі. Реакційну суміш потім екстрагують з AcOEt. Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином NaCl, висушують над MgSO₄ і концентрують досуха. Одержують 5,7г коричневої олії, яка відповідає вказаному у заголовку продукту.

Стадія D: 2-([1,1'-Біфеніл]-2-ілметил)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол

Методика є такою ж, як і для Стадії I Приготування 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії C, і замінюючи 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл на 2-(хлорметил)-1,1'-біфеніл. Вказаний у заголовку продукт одержують у формі твердої речовини жовтуватого кольору.

Стадія E: 2-([1,1'-Біфеніл]-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл трифторметансульфонат

Методика є такою ж, як і для Стадії F Приготування 1. Вказаний у заголовку продукт одержують у формі твердої речовини оранжево-жовтого кольору.

Стадія F: Метил 2-([1,1'-Біфеніл]-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-карбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії G Приготування 1. Вказаний у заголовку продукт одержують у формі твердої речовини жовтуватого кольору.

Стадія G: 2-([1,1'-Біфеніл]-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії J Приготування 1. Вказаний у заголовку продукт одержують у формі твердої речовини жовтуватого кольору.

Приготування 10: 2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Приготування 9, замінюючи 2-(хлорметил)-1,1'-біфеніл на Стадії D на 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл.

Приготування 11: (10aS,R)-2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,10,10a-гексагідропіразино[1,2-а]індол-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Стадія A: Метил 2-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-карбоксилат

Методика є такою ж, як і для Приготування 9, Стадії A-F, замінюючи 2-(хлорметил)-1,1'-біфеніл на Стадії D на 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл.

Стадія B: Метил (10aS,R)-2-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,10,10a-гексагідропіразино[1,2-а]індол-8-карбоксилат

0,158г NaBH₃CN додають при температурі навколишнього середовища до розчину 0,2г сполуки, одержаної на Стадії A, в 5мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 48 годин. Суміш гідролізують насиченим розчином NaHCO₃ і потім екстрагують з AcOEt. Органічні фази об'єднують і потім промивають насиченим розчином NaCl, потім висушують над MgSO₄, фільтрують і випаровують досуха. Вказану у заголовку сполуку потім очищують хроматографією над силікагелем.

Стадія C: (10aS,R)-2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,10,10a-гексагідропіразино[1,2-а]індол-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії J Приготування 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії B.

Приготування 12: (4aS)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Стадія A: (4aS)-8-Метокси-3-[(2S)-2-метокси-2-фенілетаноїл]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-а]хінолін

По-перше, 36,5мл тіоніл хлориду додають до розчину 4,94г S-метоксифенілоцтової кислоти в 100мл CH₂Cl₂. Реакційну суміш нагрівають при 40°C протягом половини доби і потім дають охолонути до температури навколишнього середовища. Проводять випаровування досуха для того, щоб одержати олію. По-друге, одержану олію в 120мл CH₂Cl₂ додають до розчину 6,18г сполуки, одержаної на Стадії D Приготування 1, в 120мл CH₂Cl₂ і 240мл 1N NaOH. Все енергійно перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Дві фази відокремлюють і екстрагування проводять один раз з CH₂Cl₂. Після промивання насиченим розчином NaCl і висушування над MgSO₄, проводять концентрування досуха. Суміш очищують флеш-хроматографією над силікагелем (петролейний ефір/AcOEt 80/20) для одержання суміші двох діастереоізомерів у формі олії.

Діастереоізомери потім розділяють оптичною препаративною рідинною хроматографією над Chiralpak AD, використовуючи EtOH, як розчинник і елюент.

Стадія B: (4aS)-8-Метокси-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-а]хінолін

9,6г KOtBu додають до розчину 3,91г сполуки, одержаної на Стадії A, в 150мл THF. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом половини доби і потім реакційну суміш гідролізують з H₂O і екстрагують з AcOEt. Після промивання насиченим розчином NaCl і потім висушування над MgSO₄ проводять концентрування досуха. Суміш очищують

флеш-хроматографією над силікагелем ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(95/5/0,5)$) для одержання вказаного у заголовку продукту у формі олії.

Стадія С: (4aS)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадій Е-І Приготування 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В.

Приготування 13: (4aR)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Приготування 12, на Стадії А, використовуючи інший одержаний діастереоізомер.

Приготування 14: (4aS)-3-[(1,1'-Біфеніл-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Приготування 12, замінюючи 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл на Стадії І Приготування 1 на 2-(хлорметил)-1,1'-біфеніл.

Приготування 15: (4aR)-3-[(1,1'-Біфеніл)-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Приготування 13, замінюючи 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл на Стадії І Приготування 1 на 2-(хлорметил)-1,1'-біфеніл.

Приготування 16: (4aS,R)-3-[(1,1'-Біфеніл)-2-ілсульфоніл]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Стадія А: 3-[(1,1'-Біфеніл)-2-ілсульфоніл]-8-метокси-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін

Методика є такою ж, як і для Стадії Е Приготування 1, замінюючи бензил броміду на [1,1'-біфеніл]-2-сульфоніл хлорид.

Стадія В: 3-[(1,1'-Біфеніл)-2-ілсульфоніл]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадій F, G і J Приготування 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А.

Приготування 17: 3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін-9-карбонова кислота

Стадія А: 6-Метокси-3,4-дигідро-1(2Н)-нафталенон О-метил-оксим

28,93г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 27,15г $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$ додають до розчину 28,64г 6-метокси-3,4-дигідро-1(2Н)-нафталенону в 500мл метанол. Реакційну суміш потім перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Після концентрування, залишок додають в суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ і органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом магнію і концентрують для одержання очікуваного продукту.

Стадія В: N-(6-Метокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафтален-1-іл)-О-метил-гідроксиламін 17,2мл комплексу $\text{BH}_3 \cdot \text{пiридин}$ додають до розчину 10г сполуки, одержаної на Стадії А, в 100мл етанолу. Як тільки температури реакційної суміші доводять до 0°C , 200мл 2,5N HCl розчину додають краплями

протягом 3 годин. Температуру суміші повертають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 1 години, і потім насичений розчин NaHCO_3 додають краплями при 0°C доти, доки не досягнуть рН 5. Водну фазу екстрагують з CH_2Cl_2 , і потім органічну фазу висушують над сульфатом магнію, концентрують і очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/ AcOEt) для одержання очікуваного продукту.

Стадія С: 7-Метокси-2-вініл-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1-бензазепін

145ммоль бромвініл магнію в 145мл THF додають до розчину 10г попередньої сполуки в 100мл THF. Додавання проводять при 0°C протягом 40 хвилин, і потім температуру реакційної суміші повертають до температури навколишнього середовища. Після перемішування протягом 1 години суміш гідролізують з водними краплями при 0°C , і потім водну фазу екстрагують з CH_2Cl_2 . Органічні фази об'єднують, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/ AcOEt) для одержання очікуваного продукту.

Стадія D: трет-Бутил 7-метокси-2-вініл-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензазепін-1-карбоксилат

2,45г Woc_2O і 1,55г K_2CO_3 додають до розчину 1,52г сполуки Стадії С в 15мл THF. Реакційну суміш нагрівають до 60°C і перемішують протягом 16 годин. Після розбавлення в суміші $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$, водну фазу екстрагують з AcOEt , і потім органічні фази об'єднують, промивають водою і насиченим розчином NaCl , висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/ AcOEt) для одержання очікуваного продукту.

Стадія Е: Метил 7-метокси-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1-бензазепін-2-карбоксилат

12мл 2,5N NaOH розчину в метанолі додають до розчину 1г попередньої сполуки в 50мл CH_2Cl_2 . Все охолоджують до -78°C і застосовують потік озону. Як тільки з'являється характерний блакитний колір, реакційну суміш гідролізують і екстрагують з AcOEt . Органічні фази об'єднують, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок розчиняють в 4N HCl розчині в діоксан. Після нейтралізування водну фазу екстрагують з CH_2Cl_2 і органічні фази об'єднують, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) для одержання очікуваного продукту.

Стадія F: Метил 1-(((бензилокси)карбоніл)аміно)ацетил]-7-метокси-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1-бензазепін-2-карбоксилат

14,2г PCl_5 додають порціями при 0°C до розчину 14,3г [(бензилокси)-карбоніл]амінооцтової кислоти в 300мл THF. Все потім перемішують при цій же температурі протягом 2 годин. Розчин 10г сполуки Стадії Е в 100мл THF і 50мл піридину додають краплями при 0°C до реакційної суміші протягом 2 годин. Суміш потім доводять до температури навколишнього середовища і перемішують протягом 16 годин. Одержану гетерогенну суміш

гідролізують краплями при 0°C і потім екстрагують з AcOEt. Органічні фази об'єднують, промивають насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином NaCl, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/AcOEt) для одержання очікуваного продукту.

Стадія G: 9-Метокси-2,3,4а,5,6,7-гексагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін-1,4-діон

2г 10% Pd/C і 4,1г NH₄COOH додають підряд до розчину 10г сполуки, одержаної на Стадії F, в 400мл суміші THF/MeOH (1/3). Все нагрівають при 50°C протягом 10 годин. Реакційну суміш потім охолоджують, фільтрують і концентрують досуха. Одержану тверду речовину додають в діізопропіловий ефір, порошокують, фільтрують і концентрують досуха для одержання очікуваної сполуки.

Стадія H: 3-Бензил-9-метокси-2,3,4а,5,6,7-гексагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін-1,4-діон

7г сполуки Стадії G в 450мл DMF при 0°C додають краплями протягом 2 годин до гетерогенного розчину 1,6г 60% NaH в 50мл DMF. Після повернення до температури навколишнього середовища, 4мл бензил броміду додають протягом 30 хвилин, і потім реакційну суміш перемішують протягом 16 годин. Після концентрування, залишок додають при 0°C в суміш AcOEt і насиченого розчину NaHCO₃. Водну фазу екстрагують з AcOEt, і потім органічні фази об'єднують, промивають насиченим розчином LiCl, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/AcOEt) для одержання очікуваної сполуки.

Стадія I: 3-Бензил-9-метокси-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін

2,27г NaBH₄ додають порціями при 0°C до розчину 7г сполуки Стадії H в 150мл THF. Реакційну суміш потім перемішують при цій же температурі протягом 30 хвилин. 11,4мл комплексу BF₃·Et₂O потім додають краплями при 0°C протягом 1 години. Після повернення до температури навколишнього середовища, реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 годин, і 50мл 5N HCl розчину додають краплями при 0°C. Реакційну суміш потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 години перед гідролізуванням з 50мл 5N NaOH доти, доки не досягнуть pH 5. Водну фазу екстрагують з AcOEt, і потім органічні фази об'єднують і промивають насиченим розчином NaHCO₃, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/AcOEt) для одержання очікуваного продукту.

Стадія J: 3-Бензил-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін-9-іл трифторметансульфонат

Методика є такою ж, як і для Стадії F Приготування 1.

Стадія K: Метил 3-бензил-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін-9-карбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії G Приготування 1.

Стадія L: Метил 1,2,3,4,4а,5,6,7-октагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін-9-карбоксилат гідрохлорид

300мг паладієвого каталізатора додають до розчину 1,5г попередньої сполуки в 35мл 1N HCl розчину в метанолі. Гетерогенний розчин потім гідрогенізують протягом 48 годин при тиску 2бар. Реакційну суміш фільтрують і промивають метанолом для одержання вказаної у заголовку сполуки у формі гідрохлориду.

Стадія M: Метил 3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін-9-карбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії I Приготування 1.

Стадія N: 3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін-9-карбонова кислота

387мг LiOH додають до розчину 850мг сполуки Стадії M в 15мл суміші діоксан/H₂O (4/1). Все потім перемішують протягом 4 годин і концентрують досуха. Після розбавлення в 0,5N HCl, водну фазу екстрагують з AcOEt. Органічні фази потім об'єднують, промивають насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим розчином NaCl, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержану тверду речовину ліофілізують в суміші ACN/H₂O для одержання вказаної у заголовку сполуки.

Приготування 18: (10α)-2-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,10,10а-гексагідропіразино[1,2-а]індол-8-карбонова кислота (α=R або S)

Сполуку одержують за допомогою розділення рацемічної суміші, яку одержують у Приготуванні 11, над Chiralpak AD, використовуючи метанол, ацетонітрил і діетиламін як елюенти.

Час утримування: 8,7 хвилин

Приготування 19: (10β)-2-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,10,10а-гексагідропіразино[1,2-а]індол-8-карбонова кислота (β=S або R)

Сполуку одержують за допомогою розділення рацемічної суміші, яку одержують у Приготуванні 11, над Chiralpak AD, використовуючи метанол, ацетонітрил і діетиламін як елюенти.

Час утримування: 9,6 хвилин

Приготування 20: 6-(трет-Бутоксикарбоніл)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хіноксалін-8-карбонова кислота

Стадія A: 4-[(Бензилокси)карбоніл]-1-(2-нітрофеніл)-2-піперазинкарбонова кислота

19,5мл 2,5N NaOH розчину і потім розчин 2,07г сульфату міді в 40мл води додають до розчину 5г дигідрохлориду 2-піперазинкарбонової кислоти в 20мл води. Одержаний блакитний розчин охолоджують до 5°C, і потім додають 2,5г Na₂CO₃ несподівано, з наступним додаванням краплями розчину 3,85мл бензил хлорформіату в 20мл діоксану. Після повернення до температури навколишнього середовища, реакційну суміш перемішують протягом 24 годин. Осад видаляють фільтруванням для одержання 4-[(бензилокси)карбоніл]-2-піперазинкарбонової кислоти, хелатованої з міддю. Останню сполуку роз-

чиняють в 375мл води, і потім додають 4,5г EDTA. Реакційну суміш нагрівають при 80°C протягом 3 годин і потім концентрують досуха. Залишок додають в 75мл DMSO. Туди потім додають 3,43г 2-фтор-нітробензолу і 15мл Et₃N і потім реакційну суміш нагрівають при 60°C протягом 48 годин. Після повернення до температури навколишнього середовища розчин доводять до pH 3, використовуючи 5N HCl, і потім розбавляють в 250мл води, і екстрагують з AcOEt. Органічні фази промивають водою, висушують над сульфатом магнію, концентрують і очищують хроматографією над колонкою силікагелю (CH₂Cl₂/MeOH) для одержання очікуваного продукту.

Стадія В: Бензил 5-оксо-1,2,4,4а,5,6-гексагідро-3Н-піразино[1,2-а]хіноксалін-3-карбоксилат

8г залізного порошку додають порціями до розчину 5,7г сполуки Стадії А в 100мл оцтової кислоти. Суміш нагрівають при 60°C протягом 3 годин і потім, після повернення до температури навколишнього середовища, додають 50мл В HCl. Розчин екстрагують з дихлорметаном і органічні фази об'єднують, висушують над сульфатом магнію і потім концентрують. Залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/AcOEt) для одержання очікуваного продукту.

Стадія С: Бензил 8-бром-5-оксо-1,2,4,4а,5,6-гексагідро-3Н-піразино-[1,2-а]хіноксалін-3-карбоксилат

При 0°C протягом періоду у 25 хвилин розчин 2,55г N-бромсукциніміду в 30мл DMF додають до розчину 4,4г сполуки Стадії В в 40мл DMF. Органічний розчин перемішують при цій же температурі протягом 1,5 години і потім розбавляють в суміші H₂O/AcOEt (1/1). Водну фазу екстрагують з AcOEt, і потім органічні фази об'єднують і промивають водою і потім насиченим розчином LiCl перед висушуванням над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/AcOEt) для одержання очікуваного продукту.

Стадія D: Бензил 8-бром-1,2,4,4а,5,6-гексагідро-3Н-піразино[1,2-а]хіноксалін-3-карбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії І Приготування 17, використовуючи сполуку, одержану на попередній Стадії.

Стадія E: 3-Бензил 6-трет-бутил 8-бром-4а,5-дигідро-1Н-піразино[1,2-а]хіноксалін-3,6(2Н,4Н)-дикарбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії D Приготування 17, використовуючи сполуку, одержану на попередній Стадії.

Стадія F: 3-Бензил 6-трет-бутил 8-метил 4а,5-дигідро-1Н-піразино[1,2-а]хіноксалін-3,6,8(2Н,4Н)-трикарбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії G Приготування 1, використовуючи сполуку, одержану на попередній Стадії.

Стадія G: 6-трет-Бутил 8-метил 1,2,3,4,4а,5-гексагідро-6Н-піразино[1,2-а]хіноксалін-6,8-дикарбоксилат

0,22г 10% Pd/C і потім 144мг NH₄COOH додають підряд до розчину 1,1г сполуки, одержаної на Стадії F, в 40мл суміші THF/MeOH (1/1). Все нагрі-

вають при 50°C протягом 4 годин. Реакційну суміш потім охолоджують, фільтрують і концентрують досуха. Одержану тверду речовину додають в діізопропіловий ефір, порошокують, фільтрують і концентрують досуха для одержання вказаної у заголовку сполуки.

Стадія H: 6-трет-Бутил 8-метил 3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,4а,5-гексагідро-6Н-піразино[1,2-а]хіноксалін-6,8-дикарбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії І Приготування 1, використовуючи сполуку, одержану на попередній Стадії.

Стадія I: 6-(трет-Бутоксикарбоніл)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хіноксалін-8-карбонова кислота

Методика є такою ж, як і для Стадії N Приготування 17, використовуючи сполуку, одержану на попередній Стадії.

Приготування 21: 6-(трет-Бутоксикарбоніл)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-5-оксо-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хіноксалін-8-карбонова кислота

Вказану у заголовку сполуку одержують, слідуючи тим же Стадіям, що і для Приготування 20, але з двома відмінностями, а саме: Стадією D нехтують, в той час як на Стадії E додавання Вос групи проводять у присутності HNa (а не K₂CO₃) в DMF (а не THF).

Приготування 22: 1-Бром-2-(бромметил)-4,4-1-циклогексен

Стадія A: 4,4-Диметил-циклогексанон

1г 5% Pd/C додають порціями до розчину 4,4-диметил-2-циклогексен-1-ону (0,0805моль, 10,6мл) в 110мл AcOEt, і потім все перемішують протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища під атмосферним водневим тиском. Паладій видаляють фільтруванням і проводять концентрування досуха. Одержана олія поступово кристалізується. Вказану у заголовку сполуку одержують у формі твердої речовини білого кольору.

Стадія B: 2-Бром-5,5-диметил-1-циклогексен-1-карбальдегід

20,1мл триброміду фосфору додають краплями до суміші 110мл CH₂Cl₂ і 18,7мл DMF, яку підтримують при 0°C в льодяній бані. Все перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджують до 0°C і додають 10,5г сполуки Стадії A, розчиненої в 90мл CH₂Cl₂. Все потім перемішують протягом 4 годин, поступово повертаючи до температури навколишнього середовища перед виливанням в суміш лід/насичений розчин NaHCO₃. Все потім перемішують протягом однієї години і екстрагують з Et₂O. Органічні фази потім об'єднують, промивають насиченим розчином NaCl, висушують над сульфатом магнію і потім концентрують досуха. Залишок потім очищують над колонкою силікагелю (гептан AcOEt градієнт від 0% до 5% AcOEt). Вказану у заголовку сполуку одержують у формі безбарвної олії.

Стадія C: (2-Бром-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл)метанол

3,23г боргідриду натрію додають порціями до розчину 12,48г сполуки Стадії B при 0°C в 120мл метанолу. Все перемішують протягом 5 годин, поступово повертаючи до температури навколиш-

нього середовища. Реакційну суміш потім охолоджують до 0°C, потім гідролізують і екстрагують з CH_2Cl_2 . Органічні фази потім об'єднують, промивають насиченим розчином NaCl , висушують над сульфатом магнію і нарешті концентрують досуха. Вказану у заголовку сполуку одержують у формі безбарвної олії, яку очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/ AcOEt).

Стадія D: 1-Бром-2-(бромметил)-4,4-диметил-1-циклогексен

3,96г сполуки Стадії C розчиняють в 70мл Et_2O , все підтримуючи при 0°C. 1,7мл триброміду фосфору потім додають краплями. Все перемішують при цій температурі протягом 1 години 30 хвилин. Реакційну суміш потім гідролізують перед екстрагуванням з Et_2O . Органічні фази потім об'єднують, промивають насиченим розчином NaHCO_3 і потім насиченим розчином NaCl , висушують над сульфатом магнію і нарешті концентрують досуха. Вказану у заголовку сполуку одержують у формі безбарвної олії, яку очищують хроматографією над колонкою силікагелю (гептан/ AcOEt).

Приготування 23: (4aR)-3-{{2-(4-Хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл}метил}-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Стадія A: Метил (4aR)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадій A і B Приготування 12, вибираючи інший діастереоізомер. Одержану сполуку потім піддають тим же обробкам, що і описані на Стадіях E, F, G і H Приготування 1.

Стадія B: Метил (4aR)-3-{{2-бром-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл}метил}-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат

0,98мл Et_3N , 0,1г NaI і 1,06г сполуки Приготування 22 додають підряд до розчину 0,76г сполуки Стадії A в 20мл DMF. Все потім нагрівають при 80°C протягом 3 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища, реакційну суміш гідролізують і потім екстрагують з AcOEt . Органічні фази об'єднують, промивають насиченим розчином LiCl і потім насиченим розчином NaCl , і потім висушують над сульфатом магнію і концентрують досуха. Одержану тверду речовину потім додають в діізопропіловий ефір, порошокують і потім фільтрують. Вказану у заголовку сполуку одержують у формі твердої речовини білого кольору, як є достатньо чистою, щоб бути використаною на наступній Стадії.

Стадія C: Метил (4aR)-3-{{2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл}метил}-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат 0,14г $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3)_2$, і потім 0,697г 4-хлорфенілборонової кислоти і 2,4мл 2M водного розчину Na_2CO_3 додають підряд до суспензії 1,333г сполуки Стадії B в суміші DME/ H_2O / EtOH (15мл/6мл/4мл). Все дегазують під аргоном протягом 15 хвилин і потім нагрівають при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш потім фільтрують при температурі навколишнього середовища. Фільтрат потім гідролізують і екстрагують з CH_2Cl_2 . Органічні фази об'єднують, промивають насиченим розчином NaCl і потім висушують над сульфатом магнію і концентрують досуха. Одержану зе-

лену олію потім очищують хроматографією над силікагелем (гептан/ AcOEt : 95/5) для одержання вказаної у заголовку сполуки у формі твердої речовини білого кольору.

Стадія D: (4aR)-3-{{2-(4-Хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл}метил}-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Суспензію 0,910г сполуки Стадії C в суміші діоксан/6N HCl (10мл/15мл) нагрівають при 70°C протягом 20 годин. Суміші потім дають повернутись до температури навколишнього середовища. Одержаний осад відфільтровують і потім промивають діізопропіловим ефіром і висушують. Вказану у заголовку сполуку одержують у формі твердої речовини світло-зеленого кольору.

Приготування 24: (10aβ)-2-{{2-(4-Хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл}метил}-1,2,3,4,10,10a-гексагідропіразино[1,2-a]індол-8-карбонової кислоти (β=S або R)

Стадія A: 2-{{2-(4-Хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл}метил}-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-a]індол

Сполуку, одержану на Стадії C Приготування 9, піддають методикам, описаним на Стадіях B і C Приготування 23.

Стадія B: Метил 2-{{2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл}метил}-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-a]індол-8-карбоксилат

Сполуку Стадії A піддають методикам Стадій E і F Приготування 9.

Стадія C: 2-{{2-(4-Хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл}метил}-1,2,3,4,10,10a-гексагідропіразино[1,2-a]індол-8-карбонової кислоти гідрохлорид

Сполуку попередньої Стадії піддають методикам Стадій B і C Приготування 11.

Стадія D: (10aβ)-2-{{2-(4-Хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл}метил}-1,2,3,4,10,10a-гексагідропіразино[1,2-a]індол-8-карбонова кислота (β=S або R)

Сполуку одержують розділенням суміші енантіомерів, одержаної на Стадії C

Приготування 25: (4aR)-3-{{4-(4-Хлорфеніл)-3-піридил}метил}-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти трифторацетат

Стадія A: (4-Бром-3-піридил)метанол

0,2г боргідриду натрію додають до порціями до розчину 1г 4-бромнікотинальдегіду в 50мл MeOH при 0°C. Все потім перемішують протягом 6 годин, поступово повертаючи до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш охолоджують до 0°C, потім гідролізують насиченим розчином NHtCl і екстрагують з CH_2Cl_2 . Органічні фази потім об'єднують, промивають насиченим розчином NaCl , висушують над сульфатом магнію і потім концентрують досуха. Вказану у заголовку сполуку одержують у формі гелю світло-коричневого кольору, який використовують як такий на наступній Стадії.

Стадія B: [4-(4-Хлорфеніл)-3-піридил] метанол 0,335г $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, 0,453г 4-хлорфенілборонової кислоти і потім 2,9мл 2M водного розчину Na_2CO_3 додають підряд до суспензії 0,545г сполуки Стадії A в суміші DME/ EtOH (7,5мл/3мл). Все дегазують

під аргонем протягом 15 хвилин і потім нагрівають при 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш потім фільтрують при температурі навколишнього середовища. Фільтрат потім гідролізують і екстрагують з CH_2Cl_2 . Органічні фази об'єднують, промивають насиченим розчином NaCl і потім висушують над сульфатом магнію і концентрують досуха. Одержану тверду речовину остаточно очищують хроматографією над силікагелем ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) для одержання вказаної у заголовку сполуки.

Стадія С: 3-(Хлорметил)-4-(4-хлорфеніл)піридин

Розчин 0,590мл тіоніл хлориду (0,008мол) в 5мл CH_2Cl_2 додають краплями до розчину 0,176г сполуки Стадії В в 5мл CH_2Cl_2 при 0°C. Все перемішують протягом 2 годин, поступово повертаючи до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш потім концентрують досуха. Одержану тверду речовину промивають гептаном і висушують. Вказану у заголовку сполуку одержують у формі твердої речовини світло-бежевого кольору, яку використовують як таку на наступній Стадії.

Стадія D: Метил (4aR)-3-([4-(4-хлорфеніл)-3-піридил]метил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії В Приготування 23, піддаючи реакції сполуку Стадії А Приготування 23 зі сполукою попередньої Стадії С.

Стадія E: (4aR)-3-([4-(4-Хлорфеніл)-3-піридил]метил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти трифторацетат

Попередню сполуку піддають методиці Стадії N Приготування 17. Одержують некрystalічну сполуку, яку очищують зворотно-фазовою хроматографією (C-18) (градієнт H_2O , CH_3CN , 0,1% TFA). Після ліофілізації, вказаний у заголовку продукт одержують у формі солі TFA.

Приготування 26: (4aR)-3-([2-(4-Хлорфеніл)-3-піридил]метил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Приготування 25, замінюючи 4-бромнікотинальдегід на 2-бромнікотинальдегід.

Приготування 27: (4aR)-3-([3-(4-Хлорфеніл)-2-піридил]метил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Приготування 25, замінюючи 4-бромнікотинальдегід на 3-бром-2-піридинкарбальдегід.

Приготування 28: (4aR)-3-([3-(4-Хлорфеніл)-4-піридил]метил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Приготування 25, замінюючи 4-бромнікотинальдегід на 3-бромізонікотинальдегід.

Приготування 29: (4aR)-3-([4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Стадія A: Метил 4-нітро-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксилат

Цю сполуку одержують, використовуючи метод з'єднання, розкритий на Стадії В Приготування 25, замінюючи (4-бром-3-піридил)метанол на метил 2-бром-5-нітробензоат. Очікуваний продукт одержують після стадії очищення над силікагелем (петролейний ефір/ AcOEt) у формі твердої речовини жовтого кольору.

Стадія B: 4-Нітро-4'-хлор-[1,1'-біфен-2-іл]метанол

0,617г боргїдриду натрію додають порціями до розчину 2,38г сполуки Стадії A в 20мл MeOH при 0°C. Все перемішують протягом 6 годин, поступово повертаючи до температури навколишнього середовища, і потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш потім охолоджують до 0°C, гідролізують насиченим розчином NH_4Cl і екстрагують з CH_2Cl_2 . Органічні фази потім об'єднують і промивають насиченим розчином NaCl , висушують над сульфатом магнію і потім концентрують досуха. Після очищення над силікагелем (петролейний ефір/ AcOEt) очікувану сполуку одержують у формі твердої речовини жовтого кольору.

Стадія C: 4-Аміно-4'-хлор-[1,1'-біфен-2-іл]метанол

3,8г хлориду олова (SnCb) додають порціями до розчину 0,890г сполуки Стадії B в суміші THF (15мл)/ MeOH (20мл). Все перемішують поступово при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш потім концентрують досуха, додають в CH_2Cl_2 , охолоджують до 0°C перед гідролізуванням з 5N NaOH розчином і екстрагуванням з CH_2Cl_2 . Органічні фази потім об'єднують, промивають насиченим розчином NaCl , висушують над сульфатом магнію і потім концентрують досуха. Очікувану сполуку одержують у формі твердої речовини жовтого кольору, яку використовують як таку на наступній стадії.

Стадія D: 4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-4'-хлор-2-(гідроксиметил)-1,1'-біфеніл

0,71г Boc_2O додають до розчину 0,76г сполуки Стадії C в 25мл етанолу. Все перемішують протягом 20 годин, поступово доводячи до 35°C. Реакційну суміш потім концентрують досуха, додають в Et_2O , потім гідролізують і екстрагують з Et_2O . Органічні фази потім об'єднують, промивають насиченим розчином NaCl , висушують над сульфатом магнію і потім концентрують досуха. Після очищення над силікагелем (нафтовий ефір/ AcOEt) вказану у заголовку сполуку одержують у формі твердої речовини бежевого кольору.

Стадія E: 4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-4'-хлор-2-(хлорметил)-1,1'-біфеніл

0,532мл Et_3N і 0,22мл мезил хлориду (0,00284мол) додають піряд до розчину 0,634г сполуки Стадії D в 15мл THF при 0°C. Все потім перемішують протягом 96 годин, поступово повертаючи до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш потім концентрують досуха. Після очищення над силікагелем (петролейний ефір/ AcOEt) очікувану сполуку одержують у формі жовтої олії, яка кристалізується.

Стадія F: Метил (4aR)-3-([4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії В Приготування 23, піддаючи реакції сполуку Стадії А Приготування 23 зі сполукою попередньої Стадії Е.

Стадія G: (4aR)-3-[(4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Попередню сполуку піддають методиці Стадії N Приготування 17.

Приготування 30: (4aR)-3-[(4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Стадія A: Метил 4-метокси-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксилат

Цю сполуку одержують, використовуючи метод з'єднання, розкритий на Стадії В Приготування 25, замінюючи (4-бром-3-піридил)метанол на метил 2-бром-5-метоксибензоат. Очікуваний продукт одержують у формі твердої речовини після стадії очищення над силікагелем (гептан/АсОЕт).

Стадія B: Метил 4'-хлор-4-гідрокси-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксилат

1М розчину BBr_3 в 42мл CH_2Cl_2 додають повільно до розчину 1,6г сполуки Стадії А в 20мл CH_2Cl_2 при -78°C . Все перемішують при цій температурі протягом 1 години 30 хвилин. Потім додають суміш $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (40мл/10мл). Все перемішують протягом 45 хвилин досі при -78°C , і потім екстрагують з CH_2Cl_2 . Органічні фази потім об'єднують і сушать над сульфатом магнію перед концентруванням досуха. Одержують коричневу піну, яку використовують як таку на наступній Стадії.

Стадія C: Метил 4'-хлор-4-трифторметансульфоніл-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксилат 4мл Et_3N (0,029мол) і 3,1г N-феніл-біс(трифторметансульфонамід) додають підряд до розчину 1,5г сполуки Стадії B в 20мл CH_2Cl_2 при 0°C . Все потім перемішують протягом 20 годин, поступово повертаючи до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш потім концентрують досуха, додають АсОЕт і промивають, підряд, розчином 1N HCl , насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим розчином NaCl , і потім висушують над сульфатом магнію. Після очищення над силікагелем (гептан/АсОЕт), очікувану сполуку одержують у формі безбарвної олії.

Стадія D: Метил 4'-хлор-4-ціано-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксилат 0,44г $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,066г dppf і 0,422г $\text{Zn}(\text{CN})_2$ додають підряд до розчину 1,2г сполуки Стадії C в 50мл DMF. Все потім перемішують протягом 3 годин, поступово доводячи до 90°C . Реакційну суміш потім концентрують, додають в АсОЕт і промивають, підряд, насиченим розчином LiCl і насиченим розчином NaCl перед висушуванням над сульфатом магнію. Після очищення над силікагелем (гептан/АсОЕт) очікувану сполуку одержують у формі безбарвної олії, яка поступово кристалізується.

Стадія E: Метил 4-амінометил-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксилат

1,68г NiCl_2 і 1,47г бор гідриду натрію додають порціями до суспензії 3,52г сполуки Стадії D в 40мл MeOH при 0°C . Все потім перемішують протягом 6 годин, поступово повертаючи до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш

потім фільтрують, і фільтрат розбавляють з АсОЕт перед гідролізуванням. Органічні фази потім об'єднують, промивають насиченим розчином NaCl , висушують над сульфатом магнію і потім концентрують. Вказану у заголовку сполуку одержують у формі білої піни, яку використовують як таку на наступній Стадії.

Стадія F: Метил 4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксилат

2,82г Woc_2O додають до розчину 3,02г сполуки Стадії E в 60мл CH_2Cl_2 . Все потім перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин. Реакційну суміш потім концентрують досуха. Після очищення над силікагелем (петролейний ефір/АсОЕт) вказану у заголовку сполуку одержують у формі твердої речовини білого кольору.

Стадія G: 4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]-4'-хлор-2-(гідроксиметил)-1,1'-біфеніл

2,4М розчин ЛАН в THF додають краплями до розчину 1,6г сполуки Стадії F при 0°C в 60мл THF. Все перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Реакційну суміш потім гідролізують насиченим розчином сегнетової солі при температурі навколишнього середовища протягом 1 години 30 хвилин. Це потім екстрагують з АсОЕт. Органічні екстракти потім об'єднують, промивають насиченим розчином NaCl і висушують над сульфатом магнію, і потім концентрують досуха. Після очищення над силікагелем (петролейний ефір/АсОЕт) вказану у заголовку сполуку одержують у формі напівпрозорої олії.

Стадія H: 4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]-4'-хлор-2-(хлорметил)-1,1'-біфеніл

1,26мл Et_3N (0,00896мол) і 0,52мл мезил хлориду (0,00672мол) додають підряд до розчину 1,56г сполуки Стадії G в 50мл THF при 0°C . Все потім перемішують протягом 96 годин, поступово повертаючи до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш потім концентрують досуха. Після очищення над силікагелем (петролейний ефір/АсОЕт) очікувану сполуку одержують у формі олії, яка кристалізується.

Стадія I: Метил (4aR)-3-[(4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії В Приготування 23, піддаючи реакції сполуку Стадії Приготування 23 зі сполукою попередньої Стадії H. Вказану у заголовку сполуку одержують після стадії очищення над силікагелем (гептан/АсОЕт).

Стадія J: (4aR)-3-[(4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Попередню сполуку піддають методиці Стадії N Приготування 17. Очікуваний продукт одержують у формі твердої речовини білого кольору.

Приготування 31: (4aR)-3-[(3'-фтор-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Стадія А: Метил (4aR)-3-(2-бромбензил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії В Приготування 23, піддаючи реакції сполуку Стадії А Приготування 23 з 1-бром-2-(бромметил)бензолом.

Стадія В: Метил (4aR)-3-[(3'-Фтор-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії В Приготування 25, замінюючи 4-хлорфенілборонову кислоту на 3-фтор-4-хлорфенілборонову кислоту.

Стадія С: (4aR)-3-[(3'-Фтор-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Попередню сполуку піддають методиці Стадії Н Приготування 17.

Приготування 32: (4aR)-3-[(4'-Ціано-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Методика є такою ж, як і для Приготування 31, замінюючи 3-фтор-4-хлорфенілборонову кислоту на Стадії В на 4-ціаноборонову кислоту.

Приготування 33: (4aR)-3-[(4'-Трифтор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Методика є такою ж, як і для Приготування 31, замінюючи 3-фтор-4-хлорфенілборонову кислоту на Стадії В на 4-трифторметилборонову кислоту.

Приготування 34: (4aR)-3-[2-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)бензил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Методика є такою ж, як і для Приготування 31, замінюючи 3-фтор-4-хлорфенілборонову кислоту на Стадії В на 1,3-бензодіоксол-5-ілборонову кислоту.

Приготування 35: (4aR)-3-Бензгідріл-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Стадія А: Метил (4aR)-3-бензгідріл-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат

Методика є такою ж, як і для Стадії В Приготування 23, піддаючи реакції сполуку Стадії Приготування 23 з [бром(феніл)метил]бензолом.

Стадія В: (4aR)-3-Бензгідріл-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Попередню сполуку піддають методиці Стадії В Приготування 17.

Приготування 36: (4aS,R)-3-[[4-(4-Хлорфеніл)-3-піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Приготування 25, на Стадії D, замінюючи сполуку Стадії А Приготування 23 на суміш енантіомерів Стадії Н Приготування 1.

Приготування 37: (4aS,R)-3-[[2-(4-Хлорфеніл)-3-піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Приготування 26, на Стадії D, замінюючи сполуку Стадії А Приготування 23 на сполуку Стадії Н Приготування 1.

Приготування 38: (4aS,R)-3-[[3-(4-Хлорфеніл)-2-піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Приготування 27, на Стадії D, замінюючи сполуку Стадії А Приготування 23 на сполуку Стадії Н Приготування 1.

Приготування 39: (4aS,R)-3-[[3-(4-Хлорфеніл)-4-піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Приготування 28, на Стадії D, замінюючи сполуку Стадії А Приготування 23 на сполуку Стадії Н Приготування 1.

Приготування 40: (4aS,R)-3-[[2-(4-Піридил)-3-піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Приготування 25, використовуючи 2-бромнікотинальдегід на Стадії А, 4-піридилборонову кислоту на Стадії В і, на Стадії D, використовуючи суміш енантіомерів Стадії Н Приготування 1 як трициклічний синтон.

Приготування 41: (4aS,R)-3-[[2-(6-хлор-пірид-3-ил)-3-піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Приготування 25, використовуючи 2-бромнікотинальдегід на Стадії А, 6-хлор-3-піридилборонову кислоту на Стадії В і, на Стадії D, використовуючи суміш енантіомерів Стадії Н Приготування 1 як трициклічний синтон.

Приготування 42: (4aS,R)-3-[[2-(6-Гідрокси-пірид-3-ил)-3-піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонової кислоти трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Приготування 25, використовуючи 2-бромнікотинальдегід на Стадії А, 6-гідрокси-3-піридилборонову кислоту на Стадії В і, на Стадії D, використовуючи суміш енантіомерів Стадії Н Приготування 1 як трициклічний синтон.

Приготування 43: 2-[[2-(4-Хлорфеніл)-3-піридил]метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-a]індол-8-карбонової кислоти трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Приготування 25, використовуючи 2-бромнікотинальдегід на Стадії А, 4-хлорфенілборонову кислоту на Стадії В і, на Стадії D, використовуючи сполуку Стадії F Приготування 9 як трициклічний синтон.

Приготування 44: 2-[[2-(6-хлор-пірид-3-ил)-3-піридил]метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-a]індол-8-карбонової кислоти трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Приготування 25, використовуючи 2-бромнікотинальдегід на Стадії, 6-хлор-3-піридилборонову кислоту на Стадії В і, на Стадії D, використовуючи сполуку Стадії F Приготування 9, як трициклічний синтон.

Приготування 45: (4aS,R)-3-[[4'-трет-Бутил-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Методика є такою ж, як і для Приготування 31, замінюючи 3-фтор-4-хлорфенілборонову кислоту на Стадії В на 4-трет-бутил-фенілборонову кислоту, і на Стадії С, використовуючи суміш метил (4aS,R)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-

а)хінолін-8-карбоксилату (Стадія Н Приготування 1) замість метил (4aR)-2,3,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат (Стадія А Приготування 23).

Приготування 46: (4aS,R)-3-[2-(4-Хлорбензил)бензил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Методика є такою ж, як і для Приготування 1, на Стадії І замінюючи 4-хлор-2'-(хлорметил)-1,1'-біфеніл на 1-хлор-2-(4-хлорбензил)бензол.

Приготування 47: 3-(2-Феноксібенил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Стадія А: Метил 3-(2-феноксібенил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]-хінолін-8-карбоксилат

Сполуку Стадії Н Приготування 1 піддають відновлювальному амінуванню шляхом піддавання її реакції з 2-феноксисбензальдегідом у присутності NaBH(OAc)₃. Реакційну суміш потім обробляють оцтовою кислотою і потім екстрагують CH₂Cl₂.

Стадія В: 3-(2-Феноксисбензил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбонова кислота

Методика є такою ж, як і для Стадії J Приготування 1.

Приклад 1: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бістрифторацетат

Стадія А: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

2,05мл DIEA і потім 1,5г 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід у потім 0,783г EDC і 0,5г DMAP додають при температурі навколишнього середовища до розчину 1,26г сполуки, одержаної у Приготуванні 1 в 50мл суміші CH₂Cl₂/THF (1/1). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 2 днів. Проводять випаровування досуха і потім одержаний залишок додають в насичений розчин NH₄Cl і екстрагування проводять двічі з CH₂Cl₂. Органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl і потім висушують над MgSO₄, проводять фільтрування і випаровування досуха. Одержану олію очищують флеш-хроматографією над силікагелем (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 84/16/1,6) і потім ліофілізують для одержання вказаного у заголовку продукту у формі твердої речовини жовтого кольору.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	62,95	5,64	10,01	7,64
Знайдено	63,20	5,62	9,78	7,22

Стадія В: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-

гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бістрифторацетат

Сполуку, одержану на Стадії А, (0,3г) розчиняють в 10мл CH₂Cl₂ при 0°C, і потім додають краплями трифтороцтову кислоту (56мкл). Все потім перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин і потім концентрують досуха. Одержану тверду речовину потім додають в H₂O і CH₃CN додають краплями доти, доки не завершиться розчинення реакційної суміші, яку потім ліофілізують при низькій температурі протягом 24 годин. Одержують ватоподібну тверду речовину жовтого кольору одержують, що відповідає вказаному у заголовку продукту.

Приклад 2: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]бензолсульфонамід гідрохлорид

Стадія А: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)-етил]аміно]бензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 2, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]бензолсульфонамід.

Стадія В: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)-етил]аміно]бензолсульфонамід гідрохлорид

Сполуку, одержану на Стадії А, (0,3г) розчиняють в 10мл CH₂Cl₂ при 0°C, і потім краплями додають розчин хлористоводневої кислоти в Et₂O (2M) (375мкл). Все потім перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин, і потім концентрують досуха. Одержану тверду речовину потім додають в H₂O і CH₃CN додають краплями доти, доки не завершиться розчинення реакційної суміші, яку потім ліофілізують при низькій температурі протягом 24 годин.

Приклад 3: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)-етил]аміно]бензолсульфонамід гідрохлорид

Стадія А: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)-етил]аміно]бензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 3, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]бензолсульфонамід.

Стадія В: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)-етил]аміно]бензолсульфонамід гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії В Прикладу 2.

Приклад 4: N-(((4aS,R)-3-((1,1'-біфеніл)-2-ілметил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)-метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід біс(гідрохлорид)

Стадія А: N-(((4aS,R)-3-((1,1'-біфеніл)-2-ілметил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)-метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 4.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	65,65	6,01	10,44	7,97
Знайдено	65,24	5,94	10,24	7,89

Стадія В: N-(((4aS,R)-3-((1,1'-біфеніл)-2-ілметил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)-метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід біс(гідрохлорид)

Методика є такою ж, як і для Стадії В Прикладу 2.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,21	5,69	9,42	7,19
Знайдено	58,54	5,92	9,06	6,50

Приклад 5: N-(((4aS,R)-3-(2-Бензилбензил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[(2-(фенілсульфаніл)етил)аміно]-бензолсульфонамід гідрохлорид

Стадія А: N-(((4aS,R)-3-(2-Бензилбензил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[(2-(фенілсульфаніл)етил)аміно]-бензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 5, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 3-нітро-4-[(2-(фенілсульфаніл)етил)аміно]бензолсульфонамід.

Стадія В: N-(((4aS,R)-3-(2-Бензилбензил)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[(2-(фенілсульфаніл)етил)аміно]-бензолсульфонамід гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії В Прикладу 2.

Приклад 6: 3-Нітро-N-(((4aS,R)-3-[2-(2-фенілетил)бензил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[(2-(фенілсульфаніл)етил)аміно]-бензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 6, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 3-нітро-4-[(2-(фенілсульфаніл)етил)аміно]бензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	66,21	5,69	9,19	8,42
Знайдено	65,98	5,93	8,89	8,08

Приклад 7: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[(2-(фенілсульфаніл)-етил)аміно]бензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 3-нітро-4-[(2-(фенілсульфаніл)етил)аміно]бензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	62,53	4,98	9,11	8,35
Знайдено	62,53	5,12	8,70	8,12

Приклад 8: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[(2-(феноксіетил)-аміно]бензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 3-нітро-4-[(2-(феноксіетил)аміно]бензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	63,86	5,09	9,31	4,26
Знайдено	63,82	5,23	8,98	3,82

Приклад 9: N-(((4aS,R)-3-[(1,1'-біфеніл)-2-ілметил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[(3-(фенілпропіл)аміно)-бензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку, одержану у Приготуванні 1, на сполуку, одержану у Приготуванні 4, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 3-нітро-4-[(3-фенілпропіл)аміно]бензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	68,79	5,77	9,78	4,48
Знайдено	68,15	5,85	9,76	3,63

Приклад 10: 4-[(2-Аніліноетио)аміно]-N-(((4aS,R)-3-[(1,1'-біфеніл)-2-ілметил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку, одержану у Приготуванні 1, на сполуку, одержану у Приготуванні 4, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-[(2-аніліноетил)аміно]-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	67,02	5,62	11,72	4,47
Знайдено	65,93	5,80	11,61	3,72

Приклад 11: N-(((4aS,R)-3-[(1,1'-біфеніл)-2-ілметил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[(3-(диметиламіно)пропіл)-[2-(фенілсульфаніл)етил)аміно]-3-нітробензолсульфонамід гідрохлорид

Стадія А: N-(((4aS,R)-3-[(1,1'-Біфеніл)-2-ілметил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[(3-(диметиламіно)пропіл)-[2-(фенілсульфаніл)етил)аміно]-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 6, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-[(2-аніліноетил)аміно]-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	67,02	5,62	11,72	4,47
Знайдено	65,93	5,80	11,61	3,72

Приклад 11: N-(((4aS,R)-3-[(1,1'-біфеніл)-2-ілметил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[(3-(диметиламіно)пропіл)-[2-(фенілсульфаніл)етил)аміно]-3-нітробензолсульфонамід гідрохлорид

Стадія А: N-(((4aS,R)-3-[(1,1'-Біфеніл)-2-ілметил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[(3-(диметиламіно)пропіл)-[2-(фенілсульфаніл)етил)аміно]-3-нітробензолсульфонамід

(фенілсульфаніл)етил]аміно}-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку, одержану у Приготуванні 1, на сполуку, одержану у Приготуванні 4, і замінюючи

4-((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-[[3-(диметиламіно)пропіл][2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід.

Стадія В: N-(((4aS,R)-3-((1,1'-біфеніл)-2-ілметил)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[3-(диметиламіно)пропіл]-[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії В Прикладу 2.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	64,55	6,08	10,04	7,66
Знайдено	64,67	5,99	10,03	7,47

Приклад 12: N-(((4aS,R)-3-((4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[3-(диметиламіно)пропіл]-аміно]-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	61,96	5,76	11,72	4,47
Знайдено	62,36	6,08	11,50	4,94

Приклад 13: N-(((4aS,R)-3-((4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)бензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на бензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	67,18	5,29	7,34	5,60
Знайдено	66,74	5,22	7,19	5,48

Приклад 14: 4-((2-Аміноетил)(2-фенілетил)аміно)метил-N-(((4aS,R)-3-((4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)бензолсульфонамід трис(трифторацетат)

Стадія А: 4-((2-Аміноетил)(2-фенілетил)аміно)метил-N-(((4aS,R)-3-((4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)бензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-((2-аміно-етил)(2-фенілетил)аміно)метил)бензолсульфонамід.

Стадія В: 4-((2-Аміноетил)(2-фенілетил)аміно)метил-N-(((4aS,R)-3-((4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)бензолсульфонамід трис(трифторацетат)

Методика є такою ж, як і для Стадії В Прикладу 1.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	53,97	4,53	6,42	2,94
Знайдено	53,22	4,78	6,20	2,46

Приклад 15: N-(((4aS,R)-3-((4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-7-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку, одержану у Приготуванні 1, на сполуку, одержану у Приготуванні 7.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	62,95	5,64	10,01	7,64
Знайдено	62,07	5,60	9,47	7,34

Приклад 16: N-(((4aS,R)-3-((1,1'-Біфеніл)-2-ілметил)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-7-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку, одержану у Приготуванні 1, на сполуку, одержану у Приготуванні 8.

Теоретичне m/z: 805,3206

Виміряне m/z: 805,3207

Приклад 17: N-[[2-((1,1'-Біфеніл)-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)-аміно)-3-нітробензолсульфонамід біс(гідрохлорид)

Стадія А: N-[[2-((1,1'-Біфеніл)-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)-аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку, одержану у Приготуванні 1, на сполуку, одержану у Приготуванні 9.

Стадія В: N-[[2-((1,1'-Біфеніл)-2-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)-аміно)-3-нітробензолсульфонамід біс(гідрохлорид)

Методика є такою ж, як і для Стадії В Прикладу 2.

Приклад 18: N-((2-((4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил)-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід біс(гідрохлорид)

Стадія А: N-((2-((4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил)-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід на 3-нітро-4-[(2-
(фенілсульфаніл)етил)аміно]бензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,75	4,76	8,93	12,27
Знайдено	60,02	4,98	8,41	11,81

Приклад 25: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-((1R)-3-
(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)-
3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-7-сульфонамід
1,1-діоксид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід на 4-((1R)-3-
(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)-
3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-7-сульфонамід
1,1-діоксид.

Приклад 26: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-((1R)-3-
(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)-
4Н-1,2,4-бензотіадіазин-7-сульфонамід 1,1-діоксид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід на 4-((1R)-3-
(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)-
4Н-1,2,4-бензотіадіазин-7-сульфонамід 1,1-
діоксид.

Приклад 27: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-
октагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін-9-
іл)карбоніл)-4-((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 17.

Приклад 28: N-(((4aS)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,4а,5,6,7-
октагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін-9-
іл)карбоніл)-4-((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід

Суміш енантіомерів, розкрити у Приготуванні
17, розділяють над колонкою. Вказану у заголовку
сполуку одержують шляхом піддавання вибраного
енантіомеру методиці Стадії А Прикладу 1.

Приклад 29: N-(((4aR)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,4а,5,6,7-
октагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін-9-
іл)карбоніл)-4-((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Прикладу 28, ви-
користовуючи інший енантіомер.

Приклад 29: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,4а,5,6,7-
октагідропіразино[1,2-а][1]бензазепін-9-
іл)карбоніл)-4-((1R)-3-(4-морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 17, і замінюючи 4-(((1R)-3-
(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(4-
морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід.

Приклад 30: N-((3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-
іл)метил]-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагідропіразино[1,2-
а][1]бензазепін-9-іл)карбоніл)-4-((1R)-3-(4-
морфолініл)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 17, і замінюючи 4-(((1R)-3-
(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(4-
морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід.

Приклад 32: N-(((10α)-2-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,10,10а-
гексагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл)карбоніл)-4-
((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид (α=R або
S)

Вказану у заголовку сполуку одержують відпо-
відно до методики Стадії А Прикладу 1, замінюючи
сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування
18.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	57,49	5,27	9,35	7,14
Знайдено	57,72	4,57	9,40	7,46

Приклад 33: N-(((10αβ)-2-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,10,10а-
гексагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл)карбоніл)-4-
((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид (β=S або
R)

Вказану у заголовку сполуку одержують відпо-
відно до методики Стадії А Прикладу 1, замінюючи
сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування
19.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	57,49	5,27	9,35	7,14
Знайдено	57,31	4,29	9,48	7,87

Приклад 34: N-(((10α)-2-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,10,10а-
гексагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл)карбоніл)-4-
((1R)-3-(4-морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид (α=R або
S)

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 18 і замінюючи 4-(((1R)-3-
(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-

нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	57,47	5,25	8,94	6,82
Знайдено	57,56	5,14	9,16	6,31

Приклад 35: N-(((10a α)-2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4,10,10a-гексагідропіразино[1,2-a]індол-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід
бісгідрохлорид (α =R або S)

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 18, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
[(трифторметил)сульфоніл]бензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	53,77	4,81	6,82	9,36
Знайдено	53,63	4,82	7,28	8,79

Приклад 36: N-((3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-5-оксо-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хіноксалін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 21. Потім йде стадія зняття захисту, в якій веж виділений залишок розчиняють в 4N HCl розчині в діоксані. Після нейтралізації водну фазу екстрагують з CH₂Cl₂ і органічні фази об'єднують, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (CH₂Cl₂/MeOH) для одержання очікуваного продукту.

Приклад 37: N-((3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хіноксалін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 20. Потім йде стадія зняття захисту, в якій веж виділений залишок розчиняють в 4N HCl розчині в діоксані. Після нейтралізації водну фазу екстрагують з CH₂Cl₂ і органічні фази об'єднують, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (CH₂Cl₂/MeOH) для одержання очікуваного продукту.

Приклад 38: N-((3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-6-метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хіноксалін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 24, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід.

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід

Знімають захист азоту у положенні 6 трициклічної частини сполуки Стадії Н Приготування 20, використовуючи 4N HCl розчин в діоксані. Після нейтралізації, екстрагування і очищення одержаний залишок піддають реакції алкілювання у присутності метил йодиду і K₂CO₃. Після обробки з LiOH одержують 3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-6-метил-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хіноксалін-8-карбонову кислоту. Останню сполуку піддають методиці Стадії А Прикладу 1 для одержання вказаної у заголовку сполуки.

Приклад 39: N-(((4aR)-3-[[2-(4-Хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл]-метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-2-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]етил)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і на Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 23.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	58,50	6,08	8,90	6,79
Знайдено	58,06	5,94	8,84	6,85

Приклад 40: N-(((4aR)-3-[[2-(4-Хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл]-метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід
бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 23, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	54,82	5,54	6,52	8,96
Знайдено	54,56	5,13	6,67	8,45

Приклад 41: N- [[(10a β)-2-[[2-(4-Хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл]-метил]-1,2,3,4,10,10a-гексагідропіразино[1,2-a]індол-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід
бісгідрохлорид (β =S або R)

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 24, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	54,41	5,42	6,61	9,08
Знайдено	53,66	5,51	6,50	8,71

Приклад 42: N-(((4aR)-3-[[2-(4-Хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-іл]-метил]-1,2,3,4,10,10a-гексагідропіразино[1,2-a]індол-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід
бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 24, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	54,41	5,42	6,61	9,08
Знайдено	53,66	5,51	6,50	8,71

Приклад 42: N-(((4aR)-3-[[4-(4-Хлорфеніл)-3-піридил]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл]метил]етил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 25.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	54,37	5,20	10,32	6,75
Знайдено	54,70	5,12	10,35	6,71

Приклад 43: N-(((4aR)-3-[[2-(4-Хлорфеніл)-3-піридил]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл]метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 26.

Приклад 44: N-(((4aR)-3-[[3-(4-Хлорфеніл)-3-піридил]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл]метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 27.

Приклад 45: N-(((4aR)-3-[[3-(4-Хлорфеніл)-4-піридил]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл]метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 28.

Приклад 46: N-(((4aR)-3-[[4-Аміно-4'-хлор[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл]метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід тригідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 29. Потім йде стадія зняття захисту, в якій веж виділений залишок розчиняють в 4N HCl розчині в діоксані. Після нейтралізації водну фазу екстрагують з CH₂Cl₂ і органічні фази об'єднують, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (CH₂Cl₂/MeOH) для одержання очікуваного продукту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	54,83	5,33	10,17	6,65
Знайдено	54,97	5,25	10,07	6,62

Приклад 47: N-(((4aR)-3-[[4-(Амінометил)-4'-хлор[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[[фенілсульфаніл]метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід тригідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 30. Потім йде стадія зняття захисту, в якій веж виділений залишок розчиняють в 4N HCl розчині в діоксані. Після нейтралізації водну фазу екстрагують з CH₂Cl₂ і органічні фази об'єднують, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок очищують хроматографією над колонкою силікагелю (CH₂Cl₂/MeOH) для одержання очікуваного продукту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	55,27	5,46	10,03	6,56
Знайдено	55,98	5,55	9,82	6,31

Приклад 48: N-(((4aR)-3-[[3'-Фтор-4'-хлор[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[[фенілсульфаніл]метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 31.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	56,80	5,20	9,03	6,89
Знайдено	56,06	5,20	9,08	6,55

Приклад 49: N-(((4aR)-3-[[4'-Ціано[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[[фенілсульфаніл]метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 32.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,86	5,47	10,86	7,10
Знайдено	59,86	5,19	10,86	6,72

Приклад 50: N-(((4aR)-3-[[4'-(Трифторметил)-1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[[фенілсульфаніл]метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 33.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	57,14	5,22	8,88	6,78
Знайдено	57,72	5,10	8,83	6,34

Приклад 51: N-(((4aS,R)-3-[[4'-(Трифторметил)-1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[[фенілсульфаніл]метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Прикладу 50, замінюючи метил (4aR)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбоксилат (Стадія А Приготування 23) на суміш метил (4aS,R)-

2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбоксилату (Стадія Н Приготування 1).

Приклад 52: N-(((4аR)-3-[2-(1,3-Бензодіоксол)-5-іл]бензил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 34.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	58,62	5,47	9,12	6,96
Знайдено	58,76	5,25	9,19	6,83

Приклад 53: N-(((4аS,R)-3-[2-(1,3-Бензодіоксол)-5-іл]бензил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]-аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 52, замінюючи метил (4аR)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбоксилат (Стадія А Приготування 23) на суміш метил (4аS,R)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбоксилат (Стадія Н Приготування 1), і використовуючи 4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід замість 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	55,64	4,38	7,4	6,78
Знайдено	55,42	4,37	7,35	6,87

Приклад 54: N-(((4аR)-3-Бензгідріл-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]-пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 35.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	65,65	6,01	10,44	7,97
Знайдено	64,63	5,91	10,11	7,81

Приклад 55: N-(((4аR)-3-{2-Бромбензил}-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]-пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Сполуку, одержану на Стадії А Приготування 31, піддають методиці Стадії Н Приготування 17. Одержаний продукт потім піддають методиці Стадії А Прикладу 1.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	51,82	5,15	9,54	7,28
Знайдено	51,33	5,14	9,66	7,08

Приклад 56: N-(((4аS,R)-3-{2-Бромбензил}-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Прикладу 55, замінюючи метил (4аR)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбоксилат (Стадія А

Приготування 23) на суміш метил (4аS,R)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбоксилату (Стадія Н Приготування 1), і використовуючи 4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід замість 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	52,82	4,56	9,06	8,29
Знайдено	52,92	4,48	8,84	8,47

Приклад 57: N-(((4аR)-3-[(4'-Хлор[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 13, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	57,89	5,39	8,81	6,72
Знайдено	57,11	5,06	8,48	7,46

Приклад 58: N-(((4аS,R)-3-[(4'-Хлор[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Прикладу 57, замінюючи метил (4аR)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбоксилат (Стадія А Приготування 23) на суміш метил (4аS,R)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбоксилату (Стадія Н Приготування 1).

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	57,89	5,39	8,81	6,72
Знайдено	57,38	5,22	8,80	6,57

Приклад 59: N-(((4аR)-3-[(4'-Хлор[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 13, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	54,20	4,94	6,72	9,24

Знайдено 54,31 4,58 6,75 8,90
 Приклад 60: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1S)-3-(4-морфолініл)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Прикладу 59, замінюючи метил (4aR)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбоксилат (Стадія А Приготування 23) на суміш метил (4aS,R)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбоксилат (Стадія Н Приготування 1), і замінюючи

4-(((1R)-3-(4-морфолініл)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-[(трифторметил)сульфоніл]-бензолсульфонамід на 4-(((1S)-3-(4-морфолініл)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)-аміно)-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	57,89	5,39	8,81	6,72
Знайдено	57,69	5,32	9,05	6,54

Приклад 61: N-(((4aR)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(4-метил-1-піперазиніл)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 13, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(4-метил-1-піперазиніл)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід.

Приклад 62: N-(((4aR)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(1-піперидил)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 13, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(1-піперидил)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	57,89	5,39	8,81	6,72
Знайдено	57,69	5,32	9,05	6,54

Приклад 63: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(1-піперидил)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Прикладу 62, замінюючи метил (4aR)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбоксилат (Стадія А

Приготування 23) на суміш метил (4aS,R)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-карбоксилату (Стадія Н Приготування 1).

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,27	5,61	8,82	6,73
Знайдено	58,65	5,48	8,56	6,37

Приклад 64: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1S)-3-(1-піперидил)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Методика є такою ж, як і для Прикладу 63, замінюючи

4-(((1R)-3-(1-піперидил)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-(((1S)-3-(1-піперидил)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,27	5,61	8,82	6,73
Знайдено	59,00	5,39	8,58	6,70

Приклад 65: N-(((4aR)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(1-піролідиніл)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 13, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(1-піролідиніл)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	58,88	5,48	8,96	6,83
Знайдено	58,53	5,04	8,81	6,60

Приклад 66: N-(((4aR)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(3,6-дигідро-1(2Н)-піридил)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 13, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(3,6-дигідро-1(2Н)-піридил)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід.

Приклад 67: N-(((4aR)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-(1-азепаніл)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 13, і замінюючи 4-(((1R)-3-

(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(1-
азепаніл)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-
3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,65	5,74	8,70	6,64
Знайдено	60,01	5,60	8,40	6,39

Приклад 68: N-(((4aR)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1R)-3-
((1R,5S)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 13, і замінюючи 4-(((1R)-3-
(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-((1R,5S)-3-
азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,39	5,41	8,84	6,75
Знайдено	59,51	5,17	8,90	6,43

Приклади 69-78, які слідує далі, одержують
за допомогою з'єднання трициклічної сполуки, роз-
критої у Приготуванні 1, з відповідною сполукою
бензолсульфонамідів відповідно до методики, роз-
критої у Стадії А Прикладу 1:

Приклад 69: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[(4-
фенілбутил)аміно]-3-нітробензолсульфонамід біс-
трифторацетат

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	58,24	4,73	7,58	3,47
Знайдено	58,61	4,87	7,54	2,97

Приклад 70: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(1-метил-
1Н-бензімідазол-2-іл)етил]аміно]-3-
нітробензолсульфонамід тристрифторацетат

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	50,91	3,83	8,66	2,83
Знайдено	51,19	4,03	8,76	2,34

Приклад 71: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(1-метил-
1Н-бензімідазол-2-іл)етил]аміно]-3-
нітробензолсульфонамід тристрифторацетат

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	52,06	3,85	9,24	3,02
Знайдено	52,1	3,9	9,1	2,38

Приклад 72: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-[(4-
метоксифеніл)сульфаніл]етил]аміно]-3-
нітробензолсульфонамід трифторацетат

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	54,52	4,31	7,22	6,62
Знайдено	53,91	4,51	7,15	6,32

Приклад 73: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(1Н-
бензімідазол-2-іл)метиламіно]-3-
нітробензолсульфонамід бістрифторацетат

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	52,29	3,77	9,57	3,13
Знайдено	52,66	3,89	10,13	2,6

Приклад 74: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-[(2-
метоксифеніл)-сульфаніл]етил]аміно]-3-
нітробензолсульфонамід гідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	58,99	4,95	8,39	7,68
Знайдено	59,14	4,92	8,45	7,45

Приклад 75: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-[(2-
піридил)-сульфаніл]етил]аміно]-3-
нітробензолсульфонамід гідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	58,13	4,75	10,43	7,96
Знайдено	57,62	4,23	9,96	7,55

Приклад 76: N-(((4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-[(2-
нітроаніліно)-етил]аміно]-3-
нітробензолсульфонамід гідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	57,69	4,72	11,77	3,85
Знайдено	58,14	4,54	11,81	4,01

Приклад 77: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-[(2-
(гідроксиметил)феніл)-сульфаніл]етил]аміно]-3-
нітробензолсульфонамід гідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	58,99	4,95	8,39	7,68
Знайдено	59,00	4,64	8,22	7,27

Приклад 78: N-(((4aS,R)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-
біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-
піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-(((1S,R)-3-
(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	62,95	5,64	10,01	7,64
Знайдено	63,37	5,50	10,00	7,76

Приклади 79-90, які йдуть далі, одержують за
допомогою з'єднання трициклічної сполуки, розк-
ритої у Приготуванні 10 з відповідною сполукою
бензолсульфонамідів відповідно до методики, опи-
саної на Стадії А Прикладу 1:

Приклад 79: N-((2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-
іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-
іл)карбоніл)-4-((3-(4-метил-1-піперазиніл)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід тристрифторацетат

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	50,35	4,12	7,81	5,11
Знайдено	50,26	4,22	7,91	4,72

Приклад 80: N-({2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл}карбоніл)-4-{{3-(диметиламіно)-1-(2-фенілетил)пропіл}аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	50,35	4,12	7,81	5,11
Знайдено	50,26	4,22	7,91	4,72

Приклад 81: N-({2-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідро-піразино[1,2-а]індол-8-іл}карбоніл)-4-{{3-((3а,6аS)-гексагідроцикло-penta[с]пірол-2(1H)-іл)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,9	5,34	8,73	6,66
Знайдено	59,66	5,47	8,46	6,3

Приклад 82: N-({2-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл}карбоніл)-4-{{1-[(фенілсульфаніл)метил]-3-(1-піперидил)-пропіл}аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,00	5,27	8,97	6,85
Знайдено	58,95	5,4	8,68	6,59

Приклад 83: N-({2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл}карбоніл)-4-{{1-[(фенілсульфаніл)метил]-3-(1-піролідиніл)пропіл}аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,06	5,15	9,18	7,01
Знайдено	59,31	5,21	9,08	7,43

Приклад 84: N-({2-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл}карбоніл)-4-{{3-(диметиламіно)-1-(феноксиметил)-пропіл}аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	58,67	5,15	9,55	3,64
Знайдено	58,65	4,99	9,44	3,31

Приклад 85: N-({2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл}карбоніл)-4-{{3-(4-морфолініл)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл}аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	57,6	5,05	8,96	6,83
Знайдено	58,45	5,03	8,78	6,61

Приклад 86: N-({2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл}карбоніл)-4-{{1-(анілінометил)-3-(диметиламіно)-пропіл}аміно)-3-нітробензолсульфонамід бістрифторацетат

Потрібно зазначити, що азот анілінометильної групи сполуки бензолсульфонамід захищають функцією Вос на момент з'єднання з трициклом. Стадію зняття захисту, яка дає вказаний у заголовку продукт, проводять у присутності 6N HCl і діоксану.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	51,86	4,19	8,71	2,85
Знайдено	52,17	4,5	9,55	2,29

Приклад 87: N-({2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл}карбоніл)-4-{{3-(диметиламіно)-1-[2-(2-фурил)етил]пропіл}аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	58,10	5,22	9,68	3,69
Знайдено	57,85	4,90	9,66	3,70

Приклад 88: N-({2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл}карбоніл)-4-{{1-[(фенілсульфаніл)метил]-3-(4-тіоморфолініл)пропіл}аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	56,63	4,96	8,81	10,08
Знайдено	56,44	4,71	8,82	10,10

Приклад 89: N-({2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл}карбоніл)-4-{{3-[метокси(метил)аміно]-1-[(фенілсульфаніл)-метил]пропіл}аміно)-3-нітробензолсульфонамід гідрохлорид

Приклад 90: N-({2-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індол-8-іл}карбоніл)-4-{{3-(4,4-дифтор-1-піперидил)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл}аміно)-3-нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	56,82	4,87	8,64	6,60
Знайдено	56,88	4,65	8,64	6,49

Приклад 91: N-[(4aS,R)-3-{{4-(4-Хлорфеніл)-3-піридил]метил}-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл}карбоніл)-4-{{2-(фенілсульфаніл)етил}аміно)-3-нітробензолсульфонамід гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 36 і замінюючи 4-{{(1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл}аміно)-3-нітробензол на 4-{{2-(фенілсульфаніл)-етил}аміно)-3-нітробензол сульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	58,13	4,75	10,43	7,96
Знайдено	57,15	4,36	10,20	7,46

Приклад 92: N-[(4aS,R)-3-{{2-(4-Хлорфеніл)-3-піридил]метил}-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл}карбоніл)-4-{{2-(фенілсульфаніл)етил}аміно)-3-нітробензолсульфонамід бістрифторацетат

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 37 і замінюючи 4-{{(1R)-3-

(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензол на 4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-
3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	51,78	3,94	8,43	6,43
Знайдено	52,38	4,12	8,47	6,68

Приклад 93: N-[[[(4aS,R)-3-[[2-(4-Хлорфеніл)-3-
піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-
піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-
(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід тригідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 37.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	54,37	5,20	10,32	6,75
Знайдено	53,73	5,23	10,15	5,97

Приклад 94: N-[[[(4aS,R)-3-[[3-(4-Хлорфеніл)-2-
піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-
піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл]-3-нітро-4-[[2-
(фенілсульфаніл)етил]аміно]бензолсульфонамід
гідрохлорид

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	58,13	4,75	10,43	7,96
Знайдено	57,50	4,46	10,20	7,94

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 38 і замінюючи 4-(((1R)-3-
(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензол на 4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-
3-нітробензолсульфонамід.

Приклад 95: N-[[[(4aS,R)-3-[[3-(4-Хлорфеніл)-4-
піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-
піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл]-3-нітро-4-[[2-
(фенілсульфаніл)етил]аміно)-3-
нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 39 і замінюючи 4-(((1R)-3-
(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензол на 4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-
3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	55,62	4,67	9,98	7,71
Знайдено	56,49	4,50	10,06	7,32

Приклад 96: N-((4aS,R)-3-[[2-(4-Піридил)-3-
піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-
піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл]-3-нітро-4-
(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід трисгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 40.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	53,98	5,34	11,99	6,86
Знайдено	53,34	5,48	12,68	5,78

Приклад 97: N-[[[(4aS,R)-3-[[2-(6-Хлор-пірид-3-
ил)-3-піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-
піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-
(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід трисгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 41.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	53,05	5,09	11,78	6,74
Знайдено	52,69	5,25	11,59	5,99

Приклад 98: N-[[[(4aS,R)-3-[[2-(6-Гідроксипірид-
3-ил)-3-піридил]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-
піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-(((1R)-3-
(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 42.

Приклад 99: N-[[[(4aS,R)-2-[[2-(4-Хлорфеніл)-3-
піридил]метил]-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-
a]індол-8-карбоніл]-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-
[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 43.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	55,32	4,91	10,75	7,03
Знайдено	54,79	4,85	10,47	6,71

Приклад 100: N-[[[(4aS,R)-2-[[2-(6-Хлор-пірид-3-
ил)-3-піридил]метил]-1,2,3,4-
тетрагідропіразино[1,2-a]індол-8-карбоніл]-4-(((1R)-
3-(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензолсульфонамід бісгідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикла-
ду 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполу-
ку Приготування 44.

Приклад 101: N-[[[(4aS,R)-3-[[4'-Ціано-[1,1'-
біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-
піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл]-4-[[2-
(фенілсульфаніл)-етил]аміно)-3-
нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 49, за-
мінюючи метил (4aR)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-
піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат (Стадія А
Приготування 23) на суміш метил (4aS,R)-
2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-
карбоксилату (Стадія Н Приготування 1) і заміню-
ючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-

[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-
нітробензол на 4-[[2-(фенілсульфаніл)-етил]аміно]-
3-нітро-бензолсульфонамід.

Приклад 102: N-[[[(4aS,R)-3-[[4'-
(Трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-
2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-
іл)карбоніл]-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно)-3-
нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 50, за-
мінюючи метил (4aR)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-
піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилат (Стадія А

Приготування 23) на суміш метил (4aS,R)-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-карбоксилату (Стадія Н Приготування 1) і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензол на 4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	54,91	4,15	7,33	6,71
Знайдено	55,12	4,13	7,02	6,63

Приклад 103: N-(((4aS,R)-3-[[3'-(Трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 102, в ході синтезу замінюючи 4-трифторметилборонову кислоту на 3-трифторметилфенілборонову кислоту.

Приклад 104: N-(((4aS,R)-3-[[4'-(трет-Бутил)-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Сполуку Приготування 45 піддають дії відповідно до методики Стадії А Прикладу 1, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензол на 4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	61,12	5,35	7,75	7,09
Знайдено	61,17	5,17	7,85	6,84

Приклад 105: N-(((4a8,R)-3-[[3',5'-Диметил-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 3,5-диметилфенілборонову кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	57,41	4,89	7,49	6,86
Знайдено	57,46	4,87	7,32	6,77

Приклад 106: N-(((4aS,R)-3-[[2',4'-Диметокси-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 2,4-диметоксифенілборонову кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	55,43	4,72	7,23	6,62
Знайдено	55,5	4,74	7,13	6,21

Приклад 107: N-(((4aS,R)-3-[[3',4'-Диметокси-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 3,4-диметоксифенілборонову кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	58,20	4,88	7,71	7,06
Знайдено	57,25	4,89	7,68	7,66

Приклад 108: N-(((4aS,R)-3-[[2',3'-диметокси-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 2,3-диметоксифенілборонову кислоту.

Приклад 109: N-(((4aS,R)-3-[[4'-Фтор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 4-фторфенілборонову кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	60,94	4,99	8,88	8,13
Знайдено	61,42	5,18	8,5	7,48

Приклад 110: N-(((4aS,R)-3-[[3'-Фтор-4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 3-фтор-4-хлорфенілборонову кислоту.

Приклад 111: N-(((4aS,R)-3-[[3',4'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 3,4-дихлорфенілборонову кислоту.

Приклад 112: N-(((4aS,R)-3-[[4'-Метил-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 4-метилфенілборонову кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,92	4,91	8,13	7,44
Знайдено	58,77	4,92	8,07	6,78

Приклад 113: N-(((4aS,R)-3-[[3'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 3-хлорфенілборонову кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	57,17	4,45	7,94	7,27
Знайдено	56,37	4,50	7,81	6,67

Приклад 114: N-(((4aS,R)-3-[[3'-фтор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]-аміно]-3-нітробензолсульфонамід бістрифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 3-фторфенілборонову кислоту.

Приклад 115: N-(((4aS,R)-3-[[3',4'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]-аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 3,4-дифторфенілборонову кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	53	4,1	7,12	6,52
Знайдено	53,21	4,29	6,97	6,29

Приклад 116: N-[(4aS,R)-3-[[3'-хлор-4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-2-іл]метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 3-хлор-4-фторфенілборонову кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	53,37	4,00	7,19	6,58
Знайдено	53,7	4,09	7,1	6,16

Приклад 117: N-((4aS,R)-3-[2-(2,2-Дифтор-1,3-бензодіоксол-4-іл)бензил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]бензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-4-ілборонову кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	55,66	4,13	7,55	6,91
Знайдено	54,95	3,92	7,51	7,44

Приклад 118: N-((4aS,R)-3-[2-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)бензил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]бензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-

бутилфенілборонову кислоту на 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілборонову кислоту.

Приклад 119: N-((4aS,R)-3-[2-(1-Нафтил)бензил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]-аміно]бензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 1-нафтилборонову кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,07	4,62	8,41	6,78
Знайдено	58,92	4,71	7,2	6,34

Приклад 120: N-((4aS,R)-3-[2-(2-Нафтил)бензил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-бензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 104, у Приготуванні 45, замінюючи 4-трет-бутилфенілборонову кислоту на 2-нафтилборонову кислоту.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	59,42	4,65	7,48	6,85
Знайдено	59,57	4,76	7,23	6,83

Приклад 121: N¹-((4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-[[2-феноксіетил]аміно]-1,3-бензолдисульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-[(2-феноксіетил)аміно]-1,3-бензолдисульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

	%C	%H	%N	%S
Підраховано	53,56	4,33	7,23	6,62
Знайдено	53,95	4,38	7,21	6,28

Приклад 122: N-((4aS,R)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-3-нітро-4-[[3-(2-оксо-1-азепаніл)пропіл]аміно]бензолсульфонамід бістрифторацетат

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід 3-нітро-4-[[3-(2-оксо-1-азепаніл)пропіл]аміно]бензолсульфонамід.

Приклад 123: N-((4aS,R)-3-[[1,1'-Біфеніл]-2-ілметил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл)карбоніл)-6-хлор-2-[2-(фенілсульфаніл)етил]-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-7-сульфонамід 1,1-діоксид трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 4, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 6-хлор-2-[2-(фенілсульфаніл)етил]-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-7-сульфонамід 1,1-діоксид.

Елементний мікроаналіз:

67

%C %H %N %S
 Підраховано 53,82 4,26 7,15 9,82
 Знайдено 53,52 4,20 7,10 9,86
 Приклад 124: N-((4aS,R)-{3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл}карбоніл)-4-(2-феноксіетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазин-7-сульфонамід 1,1-діоксид трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-(2-феноксіетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазин-7-сульфонамід 1,1-діоксид.

Елементний мікроаналіз:

%C %H %N %S
 Підраховано 55,86 4,23 7,50 6,87
 Знайдено 55,01 4,30 7,23 6,76
 Приклад 125: N-((4aS,R)-{3-(2-Бензилбензил)-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл}карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії Прикладу 5, замінюючи 3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]бензолсульфонамід на 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

%C %H %N %S
 Підраховано 60,59 5,88 9,42 7,19
 Знайдено 60,50 5,88 9,43 6,59
 Приклад 126: N-((4aS,R)-{3-[2-(4-Хлорбензил)бензил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл}карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-бензолсульфонамід гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 5, замінюючи сполуку Приготування 5 на сполуку Приготування 46.

Елементний мікроаналіз:

%C %H %N %S
 Підраховано 60,14 5,05 8,55 7,83
 Знайдено 59,47 4,85 8,39 7,55
 Приклад 127: N-((4aS,R)-{3-[2-Феноксіетил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл}карбоніл)-3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]-бензолсульфонамід гідрохлорид

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 47, і замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 3-нітро-4-[[2-(фенілсульфаніл)етил]аміно]бензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

%C %H %N %S
 Підраховано 61,10 5,13 8,91 8,16
 Знайдено 61,46 4,96 8,92 7,83
 Приклад 128: N-((4aS,R)-{3-[2-Феноксibenзил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл}карбоніл)-3-нітро-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)бісгідрохлорид

90726

68

Методика є такою ж, як і для Стадії А Прикладу 1, замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку Приготування 47.

Елементний мікроаналіз:

%C %H %N %S
 Підраховано 59,12 5,64 9,40 7,17
 Знайдено 59,30 5,34 9,34 7,23

Приклад 129: N-(((4aR)-3-[(4'-Хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл}карбоніл)-4-(((3R)-3-аміно-4-(фенілсульфаніл)бутил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід трифторацетат

Методика є такою ж, як і для Прикладу 20, замінюючи 4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід на 4-(((3R)-3-аміно-4-(фенілсульфаніл)бутил)аміно)-3-нітробензолсульфонамід.

Елементний мікроаналіз:

%C %H %N %S
 Підраховано 49,98 4,02 7,29 5,56
 Знайдено 48,89 3,99 6,92 5,24

Приклад 130: Натрій N-(((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4а,5,6-гексагідро-1Н-піразино[1,2-а]хінолін-8-іл}карбоніл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

Цю сполуку одержують, починаючи з розчину біс(гідрохлорид) солі, розкритої у Прикладі 20, і піддаючи її дії трьох еквівалентів NaOH.

Фармакологічні дослідження

Приклад А: Індукування активності каспази in vitro

Це дослідження проводять на трьох людських пухлинних клітинних лініях:

- 1 дрібноклітинна карцинома легень, H146,
- 1 гостра мієлоїдна лейкемія, MV4; 11,
- 1 лейкемія, RS4;11.

Клітинні лінії культують у інкубаторі при 37°C у присутності 5% CO₂. H146 і RS4;11 клітини культують у повному RPMI 1640 середовищі, яке містить 10% фетальну телячу сироватку, 2мМ глутаміну, 50одиниць/мл пеніциліну, 50мг/мл стрептоміцину і 10мМ буфера HEPES, pH=7,4.

MV4;11 клітини культують в подібному середовищі, доповненому за допомогою GM-CSF при 5нг/мл.

Клітини розподіляють на 6-ямкові планшети і піддають дії досліджуваних сполук протягом 6 годин. Потім їх збирають і лізують, і активність каспази вимірюють в клітинних лізатах. Це ензиматичне вимірювання проводять за допомогою вимірювання появи флуорогенного продукту розщеплення (Phagmasia).

Результати показують, що сполуки даного винаходу є потужними індукторами апоптозу, оцінюваними за допомогою вимірювання активності каспази 3 у трьох пухлинних лініях, які досліджують. З метою прикладу, сполука Прикладу 20 показує активність на рівні 3мкМ 22000 IU в клітинах H146, активність на рівні в 0,1мкМ 20000 IU у MV4;11 клітинах і активність на рівні 1мкМ 23000IU в RS4;11 клітинах.

Приклад В: Цитотоксичність in vitro

Дослідження цитотоксичності проводять на трьох пухлинних лініях Прикладу А. Клітини розподіляють на мікропланшети і піддають дії досліджуваних сполук протягом 48 годин. Життєздатність клітини потім визначають за допомогою колориметричного аналізу, the Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Результати виражають в IC_{50} (концентрація сполуки, яка інгібує клітинну життєздатність на 50%), і показують, що сполуки даного винаходу є цитотоксичними.

З метою Прикладу, сполука Прикладу 20 має значення IC_{50} $3,05 \times 10^{-7} M$ на H146, $2,95 \times 10^{-7} M$ на MV4; 11 і $1,65 \times 10^{-8} M$ на RS4; 11.

Приклад С: Індукування активності каспази in vivo

Здатність сполук даного винаходу активувати каспазу 3 оцінюють на моделі ксентрансплантату H146 клітин дрібноклітинної карциноми легень.

5×10^6 H146 клітини трансплантують підшкірно імуносупресивній миші (штам NOD SCID). Через 25-30 днів після трансплантування досліджувані сполуки ін'єктують внутрішньочеревинним шляхом в суміші Tween 80/вода. Через шістьнадцять годин після обробки пухлинні маси відновлюють і лізують і вимірюють активність каспази 3 в пухлинних ліза-тах.

Одержані результати показують, що сполуки винаходу здатні до індукування апоптозу в пухлинних лініях H146 in vivo.

З метою Прикладу, одержують активацію більше ніж 700%, порівняно з контролем, для сполуки Прикладу 20 і сполуки Прикладу 23.

Приклад D: протипухлинна активність in vivo

Протипухлинну активність сполук даного винаходу оцінюють на моделі ксентрансплантату H146 клітин дрібноклітинної карциноми легень.

5×10^6 H146 клітини трансплантують підшкірно імуносупресивній миші (штам NOD SCID). Через 25-30 днів після трансплантування, коли пухлинна маса досягла приблизно 150 мм^3 , досліджувані сполуки ін'єктують внутрішньочеревинним шляхом (в суміші Tween 80/вода) кожний день протягом 21

днів. Пухлинну масу вимірюють двічі на тиждень від початку обробки.

Результати, які одержують, демонструють, що сполуки даного винаходу здатні до індукування пухлинної регресії протягом періоду обробки.

З метою Прикладу, сполука Прикладу 20, введена в дозі 100мг/кг, індукує майже повну пухлинну регресію протягом періоду обробки, ефект зберігається щонайменше 40 днів після завершення обробки.

Приклад E: Тромбоцитарна токсичність

Кров миші BDF1 всмоктують в цитратну пробірку, розбавляють в PBS та інкубують у присутності різних концентрацій досліджуваних продуктів. Через 4 години інкубації при $37^\circ C$, 20мкл флуоресцентних шариків (1036шариків/мкл) додають до кожного зразка. Морфологічний аналіз шляхом проточної цитометрії дає можливість ідентифікувати тромбоцити, і підрахування 200 флуоресцентних шариків дає можливість визначити кількісно абсолютне число тромбоцитів на мкл крові, яку аналізують. Паралельно, мічення алексином V FITC, з наступним аналізом шляхом цитометрії, дає можливість визначити процент тромбоцитів в апоптозі.

Сполуки за даним винаходом демонструють прийнятну тромбоцитарну токсичність для розробки з метою лікування раку.

Приклад F: Фармацевтична композиція: таблетки

1000 таблеток, які містять дозу 5мг N-((4aR)-3-[(4'-хлор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)метил]-2,3,4,4a,5,6-гексагідро-1H-піразино[1,2-a]хінолін-8-іл)карбоніл)-4-((1R)-3-(диметил-аміно)-1-[(фенілсульфаніл)метил]пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід

біс(гідрохлорид) (Приклад 20)	5г
Пшеничний крохмаль	20г
Маїсовий крохмаль	20г
Лактоза	30г
Стеарат магнію	2г
Оксид силіцію (IV)	1г
Гідроксипропілцелюлоза	2г