

Предпосылки изобретения

Данное изобретение относится к ингибиторам белка переноса холестерилвых эфиров (cholesteryl ester transfer protein, CETP), к фармацевтическим композициям, содержащим такие ингибиторы и к применению таких ингибиторов для повышения уровней некоторых липидов в плазме, включая холестерин липопротеинов высокой плотности (HDL), и для снижения уровней некоторых других липидов в плазме, таких как холестерин липопротеинов низкой плотности (LDL) и триглицериды, и, соответственно, для лечения заболеваний, вызываемых низкими уровнями HDL-холестерина (HDL-C) и/или высокими уровнями LDL-холестерина (LDL-C) и триглицеридов, таких как атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, у некоторых млекопитающих (то есть таких, у которых в их плазме имеется CETP), включая людей.

Атеросклероз и сопровождающая его ишемическая болезнь сердца (coronary artery disease, CAD) являются главной причиной смертности в индустриализованном мире. Несмотря на попытки снижения вторичных факторов риска (курение, ожирение, недостаток физической нагрузки) и лечения дислипидемии с помощью изменения питания и лекарственной терапии, ишемическая болезнь сердца (coronary heart disease, CHD) остается наиболее распространенной причиной смерти в США, где сердечно-сосудистое заболевание является причиной 44% от всех смертей, 53% из которых связаны с атеросклеротической ишемической болезнью сердца.

Показано, что риск развития такого состояния строго коррелирует с уровнями некоторых липидов в плазме. Несмотря на то, что повышенный LDL-C может быть наиболее распознаваемой формой дислипидемии, он ни в коем случае не является единственно значимым, связанным с липидами вкладом в CHD. Низкий HDL-C также представляет собой известный фактор риска для CHD (Gordon, D. J., et al.: "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", *Circulation*, (1989), 79: 8-15).

Высокие уровни LDL-холестерина и триглицеридов находятся в прямой связи, в то время как высокие уровни HDL-холестерина находятся в обратной связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, дислипидемия не является единичным показателем риска для CHD, но может заключать в себе одно или более чем одно связанное с липидами отклонение от норм.

Среди многих факторов, регулирующих уровни в плазме этих присущих определенным болезням причин, активность белка переноса холестерилвых эфиров (CETP) оказывает влияние на все три. Роль этого гликопротеина плазмы массой 70000 Да, обнаруженного у ряда видов животных, включая людей, заключается в переносе холестерилового эфира и триглицери-

да между липопротеиновыми частицами, включая липопротеины высокой плотности (HDL), липопротеины низкой плотности (LDL), липопротеины очень низкой плотности (VLDL) и хиломикроны. Конечный результат действия CETP заключается в понижении HDL-холестерина и повышении LDL-холестерина. Считается, что данное влияние на липопротеиновый профиль является проатерогенным, в особенности для субъектов, липидный профиль у которых говорит о повышенном риске CHD.

Не существует полностью удовлетворительного приводящего к повышению HDL лечения. Ниацин может значительно повышать HDL, но имеет серьезные проблемы в плане переносимости, которые приводят к понижению эластичности. Фибраты и ингибиторы GMG-CoA-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы) повышают уровень HDL-C весьма умеренно (приблизительно на 10-12 %). В результате существует неудовлетворенная медицинская потребность в хорошо переносимом агенте, который может существенно повышать уровни HDL в плазме, тем самым давая обратный ход развитию или замедляя прогрессирование атеросклероза.

Таким образом, несмотря на то, что существует целый ряд противоатеросклеротических терапий, потребность и поиск альтернативных способов лечения в данной области продолжаются.

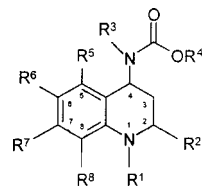
В EP0818448 (970624) описывается получение некоторых 5,6,7,8-замещенных тетрагидрохинолинов и аналогов, используемых в качестве ингибиторов белка-переносчика холестерилового эфира.

В патенте США No 5,231,102 описывается класс 4-замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов, которые в 2-положении имеют кислотную группу (или группу, преобразуемую в нее *in vivo*) и которые являются специфическими антагонистами N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов и поэтому полезны при лечении и/или предупреждении нейродегенеративных расстройств.

В патенте США No 5,288,725 описываются пирролохинолин-брадикининовые антагонисты.

Краткое изложение сущности изобретения

Данное изобретение относится к соединениям формулы I



Формула I

их пролекарствам и фармацевтически приемлемым солям указанных соединений либо указанных пролекарств;

где R^1 представляет собой Y, W-X или W-Y;

где W представляет собой карбонил, тиокарбонил, сульфинил или сульфонил;

X представляет собой -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y или -N-(Y)₂;

причем для каждого случая Y независимо представляет собой Z или полностью насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (1-10)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним или двумя гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, и указанный атом углерода возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанная углеродная цепь возможно монозамещена Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-8)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, либо бициклическое кольцо, состоящее из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных (3-6)-членных колец, взятых независимо, возможно имеющих от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₂-C₆)алкенилом, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆) алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламином, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, гидрокси, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламином, причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R^2 представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-6)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним или двумя гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гид-

рокси, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо; либо указанный R^2 представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-7)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, причем указанное кольцо R^2 возможно присоединено через (C₁-C₄)алкил;

где указанное кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, (C₂-C₆)алкенилом, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламином, причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, оксо или (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем;

при условии, что R^2 не является метилом;

R^3 представляет собой водород или Q;

где Q представляет собой полностью насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (1-6)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, выбранным из кислорода, серы и азота, и указанный атом углерода возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанная углеродная цепь возможно монозамещена V;

где V представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-8)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, либо бициклическое кольцо, состоящее из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных (3-6)-членных колец, взятых независимо, возможно имеющих от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанный заместитель V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещен независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, (C₂-C₆)алкенилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбоксамоилом, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкилкарбоксамоилом, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем, моно-N- либо ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламином, где указанный (C₁-C₆)алкильный или (C₂-C₆)алкенильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-

C₄) алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, причем указанные (C₁-C₆)алкильные или (C₂-C₆)алкенильные заместители также возможно замещены 1-9 атомами фтора;

R⁴ представляет собой Q¹ или V¹;

где Q¹ представляет собой полностью насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (1-6)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, выбранным из кислорода, серы и азота, и указанный атом углерода возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксидом, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанная углеродная цепь возможно монозамещена V¹;

где V¹ представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель V¹ возможно моно-, ди-, три- или тетразамещен независимо галогеном, (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкокси, amino, нитро, циано, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно монозамещен оксо, указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора;

при этом либо R³ должен содержать V, либо R⁴ должен содержать V¹;

каждый и R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо представляет собой водород, связь, нитро или галогеном, причем указанная связь замещена T или частично насыщенной, полностью насыщенной или полностью ненасыщенной (C₁-C₁₂) прямой или разветвленной углеродной цепью, в которой атом углерода может быть возможно заменен одним или двумя гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксидом, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанный атом углерода возможно монозамещен T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-8)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и

азота, либо бициклическое кольцо, состоящее из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных (3-6)-членных колец, взятых независимо, возможно имеющих от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C₁-C₆)алкилом, (C₂-C₆)алкенилом, гидроксидом, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидроксидом, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора; и

где R⁵ и R⁶, или R⁶ и R⁷, и/или R⁷ и R⁸ также могут быть взяты вместе и могут образовывать по меньшей мере одно (4-8)-членное кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным, возможно имеющим от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо или кольца, образованные R⁵ и R⁶, или R⁶ и R⁷, и/или R⁷ и R⁸, возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном, (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₄)алкилсульфонил, (C₂-C₆)алкенилом, гидроксидом, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидроксидом, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора;

при условии, что R¹ не является (C₁-C₆)алкилом.

Предпочтительная группа соединений, обозначенная как группа A, содержит такие соединения, имеющие показанную выше формулу I, где

R² имеет бета-ориентацию;

атом азота при C⁴ имеет бета-ориентацию;

R¹ представляет собой W-X;

W представляет собой карбонил, тиокарбонил или -SO₂-;

X представляет собой -O-Y-, -S-Y-, -N(H)-Y- или -N(Y)₂-;

Y для каждого случая независимо представляет собой Z или (C₁-C₄)алкил, причем указанный (C₁-C₄)алкил возможно замещен 1-9 атомами фтора или гидроксидом, либо указанный (C₁-C₄)алкил возможно монозамещен Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, нитро, циано, оксо или (C₁-C₆) алкилоксикарбонилем, причем указанный (C₁-C₄)алкил возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R² представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксильной группой, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, либо указанный R² представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо R² возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкокси или (C₁-C₆)алкоксикарбонилем;

R³ представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C₁-C₄)алкил, и V представляет собой (5-6)-членное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогеном, (C₁-C₆)алкилом, гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкокси, нитро, циано или оксо, где указанный (C₁-C₆) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R⁴ представляет собой (C₁-C₄)алкил;

каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H, галогеном, T или (C₁-C₆)алкил, причем указанный (C₁-C₆)алкил возможно имеет от одного до девяти атомов фтора или указанный (C₁-C₆)алкил возможно монозамещен T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (5-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C₁-C₆)алкилом, гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкокси,

(C₁-C₄)алкилтио, амино, оксо, карбокси, (C₁-C₆) алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламином, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора; и

R⁵ и R⁸ представляют собой H, и их фармацевтически приемлемые соли.

Группа соединений, которые являются предпочтительными среди соединений группы А, обозначенная как группа Б, содержит такие соединения, где

W представляет собой карбонил;

X представляет собой O-Y, где Y является (C₁-C₄)алкилом, причем указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно замещен 1-9 атомами фтора или гидроксильной группой;

Q представляет собой (C₁-C₄)алкил, и V представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, (C₁-C₆)алкилом, гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкокси, нитро, циано или оксо, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R² представляет собой полностью насыщенную (C₁-C₄) прямую или разветвленную углеродную цепь; или указанный R² представляет собой полностью насыщенное (3-5)-членное кольцо; где указанные цепь или кольцо R² возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном; и

каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой водород, галогеном или (C₁-C₆)алкил, причем указанный (C₁-C₆)алкил возможно имеет 1-9 атомов фтора; и их фармацевтически приемлемые соли.

Группа соединений, которые являются предпочтительными среди соединений группы Б, обозначенная как группа В, содержит такие соединения, где

Q представляет собой метил и V представляет собой фенил или пиридинил;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, (C₁-C₂)алкилом или нитро, где указанный (C₁-C₂) алкил возможно имеет 1-5 атомов фтора; и их фармацевтически приемлемые соли.

Особенно предпочтительными соединениями формулы I являются соединения

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-изопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-6-хлор-2-циклопропил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2S,4S] 2-циклопропил-4-[(3,5-дихлорбензил)метоксикарбониламино]-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

R⁴ представляет собой метил;
R⁶ представляет собой трифторметил; и

R^7 представляет собой H;
 м) Y представляет собой n-пропил;
 R^2 представляет собой циклопропил;
 R^3 представляет собой 3,5-бис-трифтор-метилфенилметил;
 R^4 представляет собой метил;
 R^6 представляет собой трифторметил; и
 R^7 представляет собой H; и
 н) Y представляет собой n-пропил;
 R^2 представляет собой этил;
 R^3 представляет собой 3,5-бис-трифтор-метилфенилметил;
 R^4 представляет собой метил;
 R^6 представляет собой трифторметил; и
 R^7 представляет собой H; и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

Другими предпочтительными соединениями являются соединения

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-изопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-6-хлор-2-циклопропил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2S,4S] 2-циклопропил-4-[(3,5-дихлорбензил) метоксикарбониламино]-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-циклобутил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2R,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-метоксиметил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2R,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты 2-гидроксиэтиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир;

[2R,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты пропиловый эфир;

[2R,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-карбоновой кислоты пропиловый эфир;

и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

Предпочтительная группа соединений, обозначенная как группа Г, содержит такие соединения, имеющие показанную выше формулу I, где

R^2 имеют бета-ориентацию;

атом азота при C^4 имеет бета-ориентацию;

R^1 представляет собой W-X;

W представляет собой карбонил, тиокарбонил или сульфонил;

X представляет собой -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- или -N(Y)₂-;

Y для каждого случая независимо представляет собой Z или (C₁-C₄)алкил, причем указанный (C₁-C₄)алкил возможно имеет 1-9 атомов фтора или указанный (C₁-C₄)алкил возможно монозамещен Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, нитро, циано, оксо или (C₁-C₆) алкилоксикарбонилом, причем указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R^2 представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксильной группой, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо; либо указанный R^2 представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

причем указанное кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкокси или (C₁-C₆) алкоксикарбонилом;

R^3 представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C_1-C_4) алкил, и V представляет собой 5- или 6-членное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогеном, (C_1-C_6) алкилом, гидрокси, (C_1-C_6) алкокси, нитро, циано или оксо, причем указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил; и

R^5 и R^6 , или R^6 и R^7 , или R^7 и R^8 взяты вместе и образуют одно кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, возможно имеющим от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо, образованное R^5 и R^6 , или R^6 и R^7 , или R^7 и R^8 , возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкилсульфонилом, (C_2-C_4) алкенилом, гидрокси, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C_1-C_4) алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_4) алкиламином, где указанный (C_1-C_4) алкильный заместитель возможно моно-, ди- или три-замещен независимо гидрокси, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C_1-C_4) алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_4) алкиламином, или указанный (C_1-C_4) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

при условии, что R^5 , R^6 , R^7 и/или R^8 представляют собой H в том случае, когда они не образуют кольцо, и их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительная группа соединений, обозначенная как группа Д, содержит такие соединения, имеющие показанную выше формулу I, где

R^2 имеет бета-ориентацию;

атом азота при C^4 имеет бета-ориентацию;

R^1 представляет собой W-Y;

W представляет собой карбонил, тиокарбонил или сульфонил;

Y представляет собой (C_1-C_6) алкил, причем указанный (C_1-C_6) алкил возможно имеет 1-9 атомов фтора либо указанный (C_1-C_6) алкил возможно монозамещен Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, нитро, циано, оксо или (C_1-C_6) алкило-

ксикарбонилем, причем указанный (C_1-C_4) алкил возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R^2 представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, причем указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо; либо указанный R^2 представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, гидрокси, (C_1-C_6) алкокси или (C_1-C_6) алкоксикарбонилем;

R^3 представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C_1-C_4) алкил, и V представляет собой 5- или 6-членное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогеном, (C_1-C_6) алкилом, гидрокси, (C_1-C_6) алкокси, нитро, циано или оксо, где указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил;

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) алкокси, причем указанные (C_1-C_6) алкильные или (C_1-C_6) алкоксизаместители возможно имеют 1-9 атомов фтора, либо указанные (C_1-C_6) алкокси- или (C_1-C_6) алкильные заместители возможно монозамещены T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (5-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C_1-C_6) алкилом, гидрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, amino, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_6) алкиламином, где указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

или R^6 и R^7 взяты вместе и образуют одно кольцо, которое является частично насыщенным

или полностью ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, возможно имеющим от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо, образованное R^6 и R^7 , возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкилсульфонилом, (C_2-C_4) алкенилом, гидрокси, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C_1-C_4) алкилокси-карбонилем, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_4) алкиламино, где указанный (C_1-C_4) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора; и

R^5 и R^8 представляют собой H; и их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительная группа соединений, обозначенная как группа E, содержит такие соединения, имеющие показанную выше формулу I, где

R^2 имеет бета-ориентацию;

атом азота при C^4 имеет бета-ориентацию;

R^1 представляет собой Y;

Y представляет собой (C_2-C_6) алкенил или (C_1-C_6) алкил, причем указанный (C_2-C_6) алкенил или (C_1-C_6) алкил возможно имеет 1-9 атомов фтора, либо указанный (C_2-C_6) алкенил или (C_1-C_6) алкил возможно монозамещен Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, нитро, циано, оксо или (C_1-C_6) алкилоксикарбонилем, причем указанный (C_1-C_4) алкильный заместитель возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R^2 представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, либо указанный R^2 представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, гид-

рокси, (C_1-C_6) алкокси или (C_1-C_6) алкоксикарбонилем;

R^3 представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C_1-C_4) алкил, и V представляет собой 5- или 6-членное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогено, (C_1-C_6) алкилом, гидрокси, (C_1-C_6) алкокси, нитро, циано или оксо, где указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил;

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) алкокси, причем указанные (C_1-C_6) алкильные или (C_1-C_6) алкоксизаместители возможно имеют 1-9 атомов фтора, либо указанные (C_1-C_6) алкокси- или (C_1-C_6) алкильные заместители возможно монозамещены T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (5-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C_1-C_6) алкилом, гидрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, amino, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_6) алкиламино, где указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

или R^6 и R^7 взяты вместе и образуют одно кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, возможно имеющим от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо, образованное R^6 и R^7 , возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкилсульфонилом, (C_2-C_4) алкенилом, гидрокси, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C_1-C_4) алкилокси-карбонилем, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_4) алкиламино, где указанный (C_1-C_4) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора; и

R^5 и R^8 представляют собой H;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительная группа соединений, обозначенная как группа Ж, содержит такие соединения, имеющие показанную выше формулу I, где

R^2 имеет бета-ориентацию;

атом азота при C^4 имеет бета-ориентацию;

R^1 представляет собой Z;

Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью

ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄) алкилтио, нитро, циано, оксо или (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем, причем указанный (C₁-C₄) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R² представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, либо указанный R² представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо R² возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси или (C₁-C₆)алкоксикарбонилем,

R³ представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C₁-C₄)алкил, и V представляет собой 5- или 6-членное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогеном, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, нитро, циано или оксо, где указанный (C₁-C₆) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R⁴ представляет собой (C₁-C₄)алкил;

каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)алкокси, причем указанные (C₁-C₆)алкильные или (C₁-C₆) алкоксизаместители возможно имеют 1-9 атомов фтора либо указанные (C₁-C₆)алкокси- или (C₁-C₆)алкильные заместители возможно монозамещены T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (5-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гало-

гено, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, оксо, карбокси, (C₁-C₆) алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

или R⁶ и R⁷ взяты вместе и образуют одно кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, возможно имеющим от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо, образованное R⁶ и R⁷, возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄) алкилсульфонилем, (C₂-C₄)алкилом, гидрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₄)алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламино, где указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R⁵ и R⁸ представляют собой H; и их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительная группа соединений, обозначенная как группа 3, содержит такие соединения, имеющие показанную выше формулу I, где

R² имеет бета-ориентацию;

атом азота при C⁴ имеет бета-ориентацию;

R¹ представляет собой W-Z;

W представляет собой карбонил, тиокарбонил или сульфонил;

Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄) алкилтио, нитро, циано, оксо или (C₁-C₆) алкилоксикарбонилем, причем указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R² представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, либо указанный R² представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имею-

шее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, гидроксид, (C_1-C_6) алкокси или (C_1-C_6) алкоксикарбонил;

R^3 представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C_1-C_4) алкил, и V представляет собой 5- или 6-членное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогено, (C_1-C_6) алкилом, гидроксид, (C_1-C_6) алкокси, нитро, циано или оксо, где указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил;

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) алкокси, причем указанные (C_1-C_6) алкильные или (C_1-C_6) алкоксизаместители возможно имеют 1-9 атомов фтора, либо указанные (C_1-C_6) алкокси- или (C_1-C_6) алкильные заместители возможно монозамещены T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (5-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C_1-C_6) алкилом, гидроксид, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, amino, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_6) алкиламино, где указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

или R^6 и R^7 взяты вместе и образуют одно кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, возможно имеющим от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо, образованное R^6 и R^7 , возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкилсульфонил, (C_2-C_4) алкенил, гидроксид, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C_1-C_4) алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_4) алкиламино, где указанный (C_1-C_4) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора; и

R^5 и R^8 представляют собой H; или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительная группа соединений, обозначенная как группа И, содержит такие соединения, имеющие показанную выше формулу I, где

R^2 имеет бета-ориентацию;

атом азота при C^4 имеет бета-ориентацию;

R^1 представляет собой W-X;

W представляет собой карбонил, тиокарбонил или сульфонил;

X представляет собой -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- или -N-(Y)₂;

Y для каждого случая независимо представляет собой Z или (C_1-C_4) алкил, причем указанный (C_1-C_4) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора или указанный (C_1-C_4) алкил возможно монозамещен Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, нитро, циано, оксо или (C_1-C_6) алкилоксикарбонил, причем указанный (C_1-C_4) алкильный заместитель возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R^2 представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксид, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, либо указанный R^2 представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

причем указанное кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, гидроксид, (C_1-C_6) алкокси или (C_1-C_6) алкоксикарбонил;

R^3 представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C_1-C_4) алкил, и V представляет собой пяти- или шестичленное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогено, (C_1-C_6) алкилом, гидроксид, (C_1-C_6) алкокси, нитро, циано или оксо, причем указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил;

по меньшей мере один из R^6 и R^7 представляет собой (C_1-C_4) алкокси, и по меньшей мере один из R^6 и R^7 представляет собой (C_1-C_6) алкил, причем указанные (C_1-C_6) алкильные и (C_1-C_4) алкоксизаместители возможно имеют 1-9 атомов фтора либо указанные (C_1-C_6) алкильные и (C_1-C_4) алкоксизаместители возможно монозамещены Т;

где Т представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (5-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель Т возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C_1-C_6) алкилом, гидроксильной, (C_1-C_6) алкоксильной, (C_1-C_4) алкилтио, амино, оксо, карбоксильной, (C_1-C_6) алкилоксикарбонильной, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_6) алкиламино, где указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора; и

R^5 и R^8 представляют собой H; и их фармацевтически приемлемые соли.

Данное изобретение относится также к способу лечения атеросклероза, заболевания периферических сосудов, дислипидемии, гипербеталипопротеинемии, гипоальфапопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейной гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых расстройств, стенокардии, ишемии, сердечной ишемии, удара, инфаркта миокарда, реперфузионного поражения, ангиопластического рестеноза, гипертензии, сосудистых осложнений диабета, ожирения или эндотоксикоза у млекопитающего, при котором млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят лечашее атеросклероз, заболевание периферических сосудов, дислипидемию, гипербеталипопротеинемию, гипоальфапопротеинемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, семейную гиперхолестеринемию, сердечно-сосудистые расстройства, стенокардию, ишемию, сердечную ишемию, удар, инфаркт миокарда, реперфузионное поражение, ангиопластический рестеноз, гипертензию, сосудистые осложнения диабета, ожирение или эндотоксикоз количество соединения формулы I, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения либо указанного пролекарства.

В предпочтительном воплощении данного способа лечат атеросклероз.

В предпочтительном воплощении данного способа лечат заболевание периферических сосудов.

В предпочтительном воплощении данного способа лечат дислипидемию.

В предпочтительном воплощении данного способа лечат гипербеталипопротеинемию.

В предпочтительном воплощении данного способа лечат гипоальфапопротеинемию.

В предпочтительном воплощении данного способа лечат гиперхолестеринемию.

В предпочтительном воплощении данного способа лечат гипертриглицеридемию.

В предпочтительном воплощении данного способа лечат сердечно-сосудистые расстройства.

Предпочтительная дозировка составляет приблизительно от 0,001 до 100 мг/кг/день соединения формулы I, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения либо указанного пролекарства. Особенно предпочтительная дозировка составляет приблизительно от 0,01 до 10 мг/кг/день соединения формулы I, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения либо указанного пролекарства.

Данное изобретение относится также к фармацевтической композиции, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы I, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения либо указанного пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель.

Данное изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения атеросклероза, заболевания периферических сосудов, дислипидемии, гипербеталипопротеинемии, гипоальфапопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейной гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых расстройств, стенокардии, ишемии, сердечной ишемии, удара, инфаркта миокарда, реперфузионного поражения, ангиопластического рестеноза, гипертензии, сосудистых осложнений диабета, ожирения или эндотоксикоза у млекопитающего, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы I, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения либо указанного пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель.

Данное изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения атеросклероза у млекопитающего, которая содержит лечашее атеросклероз количество соединения формулы I, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения либо указанного пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель.

Данное изобретение также относится к фармацевтической комбинированной композиции, содержащей: терапевтически эффективное количество композиции, содержащей

первое соединение, представляющее собой соединение формулы I, его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения либо указанного пролекарства;

второе соединение, представляющее собой ингибитор HMG-CoA-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы), ингибитор секреции белка переноса микросомальных

триглицеридов (МТР)/Аро В, активатор PPAR, ингибитор обратного захвата желчных кислот, ингибитор всасывания холестерина, ингибитор синтеза холестерина, фибрат, ниацин, ионообменную смолу, антиоксидант, ингибитор АСАТ (ацил-КоА холестерин-ацил-трансфераза) или секвестрант желчных кислот; и

фармацевтический носитель.

Предпочтительными среди вторых соединений являются ингибитор HMG-CoA-редуктазы и ингибитор секреции МТР/Аро В.

Особенно предпочтительным вторым соединением является ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин или ривастатин.

В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения атеросклероза у млекопитающего, при котором млекопитающему, нуждающемуся в его лечении, вводят:

первое соединение, представляющее собой соединение формулы I, его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения либо указанного пролекарства; и

второе соединение, представляющее собой ингибитор HMG-CoA-редуктазы, ингибитор секреции МТР/Аро В, ингибитор всасывания холестерина, ингибитор синтеза холестерина, фибрат, ниацин, ионообменную смолу, антиоксидант, ингибитор АСАТ или секвестрант желчных кислот,

причем количества первого и второго соединений имеют результатом терапевтический эффект.

В предпочтительном воплощении вышеупомянутого способа вторым соединением является ингибитор HMG-CoA-редуктазы или ингибитор секреции МТР/Аро В.

В особенно предпочтительном воплощении вышеупомянутого способа вторым соединением является ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин или ривастатин.

Данное изобретение относится также к набору, содержащему:

(а) первое соединение, представляющее собой соединение формулы I, его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения либо указанного пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель в первой стандартной лекарственной форме;

(б) второе соединение, представляющее собой ингибитор HMG-CoA-редуктазы, ингибитор секреции МТР/Аро В, ингибитор всасывания холестерина, ингибитор синтеза холестерина, фибрат, ниацин, ионообменную смолу, антиоксидант, ингибитор АСАТ или секвестрант желчных кислот, и фармацевтически приемлемый носитель во второй стандартной лекарственной форме; и

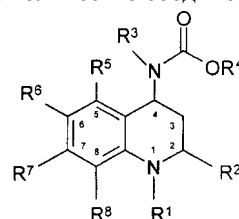
(в) средства для размещения в них указанных первой и второй лекарственных форм, при-

чем количества первого и второго соединений имеют результатом терапевтический эффект.

Предпочтительным вторым соединением является ингибитор HMG-CoA-редуктазы или ингибитор секреции МТР/Аро В.

Особенно предпочтительным вторым соединением является ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин или ривастатин.

Данное изобретение относится также к способу лечения атеросклероза, заболевания периферических сосудов, дислипидемии, гипербеталипопротеинемии, гипоальфапопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейной гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых расстройств, стенокардии, ишемии, сердечной ишемии, удара, инфаркта миокарда, реперфузионного поражения, ангиопластического рестеноза, гипертензии, сосудистых осложнений диабета, ожирения или эндотоксикоза у млекопитающего, при котором млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят лечашее атеросклероз, заболевание периферических сосудов, дислипидемию, гипербеталипопротеинемии, гипоальфапопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемию, семейную гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистые расстройства, стенокардию, ишемию, сердечную ишемию, удар, инфаркт миокарда, реперфузионное поражение, ангиопластический рестеноз, гипертензию, сосудистые осложнения диабета, ожирение или эндотоксикоз количество соединения формулы I



Формула I

его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения либо указанного пролекарства;

где R¹ представляет собой водород, Y, W-X или W-Y;

где W представляет собой карбонил, тиокарбонил, сульфинил или сульфонил;

X представляет собой -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y или -N(Y)₂;

причем для каждого случая Y независимо представляет собой Z или полностью насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (1-10)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним или двумя гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, и указанный атом углерода возможно моно-, ди- или

тризамещен независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанная углеродная цепь возможно монозамещена Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-8)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, либо бициклическое кольцо, состоящее из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных (3-6)-членных колец, взятых независимо, возможно имеющих от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₂-C₆)алкенилом, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R² представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-6)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним или двумя гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо; либо указанный R² представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-7)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, причем указанное кольцо R² возможно присоединено через (C₁-C₄)алкил;

где указанное кольцо R² возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, (C₂-C₆)алкенилом, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино,

причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, оксо или (C₁-C₆)алкилоксикарбонил;

при условии, что R² не является метилом;

R³ представляет собой водород или Q;

где Q представляет собой полностью насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (1-6)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, выбранным из кислорода, серы и азота, и указанный атом углерода возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанная углеродная цепь возможно монозамещена V;

где V представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-8)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, либо бициклическое кольцо, состоящее из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных (3-6)-членных колец, взятых независимо, возможно имеющих от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанный заместитель V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещен независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, (C₂-C₆)алкенилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбоксамоилом, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкилкарбоксамоилом, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный или (C₂-C₆) алкенильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидрокси, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, причем указанные (C₁-C₆)алкильные или (C₂-C₆)алкенильные заместители также возможно замещены 1-9 атомами фтора;

R⁴ представляет собой Q¹ или V¹;

где Q¹ представляет собой полностью насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (1-6)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, выбранным из кислорода, серы и азота, и указанный атом углерода возможно моно-, ди- или тризамещен независимо

галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксидом, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанная углеводная цепь возможно монозамещена V^1 ;

где V^1 представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель V^1 возможно моно-, ди-, три- или тетразамещен независимо галогено, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси, amino, нитро, циано, (C_1-C_6) алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_6) алкиламино, где указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно монозамещен оксо, указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора;

при этом либо R^3 должен содержать V, либо R^4 должен содержать V^1 ;

R^5 , R^6 , R^7 и R^8 , каждый независимо, представляет собой водород, связь, нитро или галогено, причем указанная связь замещена T или частично насыщенной, полностью насыщенной или полностью ненасыщенной (C_1-C_{12}) прямой или разветвленной углеводной цепью, в которой атом углерода может быть возможно заменен одним или двумя гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, причем указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксидом, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанный атом углерода возможно монозамещен T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-8)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, либо бициклическое кольцо, состоящее из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных (3-6)-членных колец, взятых независимо, возможно имеющих от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C_1-C_6) алкилом, (C_2-C_6) алкенилом, гидроксидом, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_6) алкиламино, причем указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидроксидом, (C_1-C_6) алкокси, $(C_1-$

$C_4)$ алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_6) алкиламино, указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора; и

где R^5 и R^6 , или R^6 и R^7 , и/или R^7 и R^8 также могут быть взяты вместе и могут образовывать по меньшей мере одно (4-8)-членное кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным, возможно имеющим от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо или кольца, образованные R^5 и R^6 , или R^6 и R^7 , и/или R^7 и R^8 , возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_4) алкилсульфонил, (C_2-C_6) алкенилом, гидроксидом, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_6) алкиламино, где указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидроксидом, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_6) алкиламино, причем указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора;

при условии, что когда R^2 представляет собой карбоксил или (C_1-C_4) алкилкарбоксил, тогда R^1 не является водородом.

В предпочтительном воплощении данного способа лечат атеросклероз лечением атеросклероз количеством указанного непосредственно выше соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В еще одном предпочтительном воплощении данного способа лечат дислипидемию лечением дислипидемию количеством указанного непосредственно выше соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В еще одном предпочтительном воплощении данного способа лечат гипербеталипопротеинемией лечением гипербеталипопротеинемией количеством указанного непосредственно выше соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В еще одном предпочтительном воплощении данного способа лечат гипоальфапопротеинемией лечением гипоальфапопротеинемией количеством указанного непосредственно выше соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В еще одном предпочтительном воплощении данного способа лечат гиперхолестеринемией лечением гиперхолестеринемией количеством указанного непосредственно выше соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Данное изобретение относится также к соединению, представляющему собой цис-(2-этил-

6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-4-ил)карбаминовой кислоты бензиловый эфир.

Используемый здесь термин «млекопитающие» относится ко всем млекопитающим, у которых в их плазме содержится СЕТР, например к кроликам и приматам, таким как обезьяны и люди. У некоторых других млекопитающих, например у собак, кошек, крупного рогатого скота, коз, овец и лошадей, СЕТР не содержится в их плазме, и поэтому они сюда не включаются.

Термин «лечащий», «лечить» или «лечение», который использован здесь, включает в себя превентивное (например профилактическое) и паллиативное лечение.

Под «фармацевтически приемлемым» понимается, что носитель, разбавитель, эксципиенты и/или соль должны быть совместимыми с другими ингредиентами препарата и безвредными для их реципиентов.

Выражение «пролекарство» относится к соединениям, которые являются предшественниками лекарств, которые после их введения высвобождают лекарство *in vivo* через посредство какого-либо химического или физиологического процесса (например, пролекарство в условиях физиологического значения pH или под действием фермента превращается в нужную лекарственную форму). Типичные пролекарства при расщеплении высвобождают соответствующую свободную кислоту, и такие гидролизующие эфирыобразующие остатки соединений формулы I включают в себя соединения, имеющие карбоксильную группировку, свободный водород которой заменяется на (C₁-C₄) алкил, (C₂-C₇) алканойлоксиметил, 1-(алканойлокси)этил, имеющий от 4 до 9 атомов углерода, 1-метил-1-(алканойлокси)этил, имеющий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилалкоксиметил, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилалкокси)этил, имеющий от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилалкокси)этил, имеющий от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометил, имеющий от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)амино)этил, имеющий от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидил, 4-кротонолактонил, гамма-бутиролактон-4-ил, ди-N,N-(C₁-C₂)алкиламино(C₂-C₃)алкил (такой как б-диметиламиноэтил), карбамоил-(C₁-C₂)алкил, N,N-ди(C₁-C₂)алкилкарбамоил-(C₁-C₂)алкил и пиперидино-, пирролидино- или морфолино(C₂-C₃)алкил, но не ограничиваются ими.

В следующих абзацах приведены типичные примеры кольца(колец) с целью составления описаний характерных колец, содержащихся здесь.

Типичные (5-6)-членные ароматические кольца, возможно имеющие один или два гетероатома, выбранные независимо из кислорода, азота и серы, включают фенил, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил,

пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил и пиазинил.

Типичные частично насыщенные, полностью насыщенные или полностью ненасыщенные (5-8)-членные кольца, возможно имеющие от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, включают циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и фенил. Другие типичные пятичленные кольца включают 2Н-пирролил, 3Н-пирролил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, пирролидинил, 1,3-диоксоланил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, 2Н-имидазолил, 2-имидазолинил, имидазолидинил, пиразолил, 2-пиразолинил, пиразолидинил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2-дитиолил, 1,3-дитиолил, 3Н-1,2-оксатиолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,3,4-оксатриазолил, 1,2,3,5-оксатриазолил, 3Н-1,2,3-диоксазолил, 1,2,4-диоксазолил, 1,3,2-диоксазолил, 1,3,4-диоксазолил, 5Н-1,2,5-оксатиазолил и 1,3-оксатиолил.

Другие типичные шестичленные кольца включают 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, пиридинил, пиперидинил, 1,2-диоксинил, 1,3-диоксинил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-дитианил, тиоморфолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, пиперазинил, 1,3,5-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-тритианил, 4Н-1,2-оксазинил, 2Н-1,3-оксазинил, 6Н-1,3-оксазинил, 6Н-1,2-оксазинил, 1,4-оксазинил, 2Н-1,2-оксазинил, 4Н-1,4-оксазинил, 1,2,5-оксатиазинил, 1,4-оксазинил, о-изоксазинил, п-изоксазинил, 1,2,5-оксатиазинил, 1,2,6-оксатиазинил, 1,4,2-оксадиазинил и 1,3,5,2-оксадиазинил.

Другие типичные семичленные кольца включают азепинил, оксепинил и тиепинил.

Другие типичные восьмичленные кольца включают циклооктил, циклооктенил и циклооктадиенил.

Типичные бициклические кольца, состоящие из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных 5- или 6-членных колец, взятых независимо, возможно имеющие от одного до четырех гетероатомов, выбранных независимо из азота, серы и кислорода, включают индолизинил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, 1Н-изоиндолил, индолинил, циклопента(b)пиридинил, пирано(3,4-b)пирролил, бензофурил, изобензофурил, бензо(b)тиенил, бензо(c)тиенил, 1Н-индазолил, индоксазинил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, 4Н-хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,8-нафтиридинил, птеридинил, инденил, изоинденил, нафтил, тетралинил, декалинил, 2Н-1-бензопиранил, пиридо(3,4-b)-пиридинил, пиридо(3,2-b)-пиридинил, пиридо(4,3-b)-пиридинил, 2Н-1,3-бензоксази-

нил, 2Н-1,4-бензоксазинил, 1Н-2,3-бензоксазинил, 4Н-3,1-бензоксазинил, 2Н-1,2-бензоксазинил и 4Н-1,4-бензоксазинил.

Под «алкиленом» подразумевается насыщенный углеводород (с прямой цепью или разветвленный), в котором с каждого из концевых атомов углерода удален атом водорода. Типичными такими группами (предполагая, что указанная длина охватывает конкретный пример) являются метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен.

Под «галогено» подразумевается хлор, бром, йод или фтор.

Под «алкилом» подразумевается насыщенный углеводород с прямой цепью или насыщенный углеводород с разветвленной цепью. Типичными такими алкильными группами (предполагая, что указанная длина охватывает конкретный пример) являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, гексил, изогексил, гептил и октил.

Под «алкокси» подразумевается насыщенный алкил с прямой цепью или насыщенный алкил с разветвленной цепью, связанный через оксигруппу. Типичными такими алкоксигруппами (предполагая, что указанная длина охватывает конкретный пример) являются метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентокси, изопентокси, неопентокси, трет-пентокси, гексокси, изогексокси, гептокси и октокси.

Использованный здесь термин «моно-N-или ди-N,N-(C₁-C_x)алкил...» относится к (C₁-C_x) алкильной группировке, взятой независимо, когда она представляет собой ди-N,N-(C₁-C_x) алкил... (x относится к целым числам).

Ясно, что если карбоциклическая или гетероциклическая группировка может быть связана или иным способом присоединена к указанному субстрату через отличающиеся кольцевые атомы без указания конкретной точки присоединения, то имеются в виду все возможные точки независимо от того, присоединяется ли она через атом углерода или, например, через трехвалентный атом азота. Например, термин «пиридил» означает 2-, 3- или 4-пиридил, термин «тиенил» означает 2- или 3-тиенил и так далее.

Ссылки на «указанный атом углерода» в фразе «указанный атом углерода возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксидом, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо» относятся к каждому из атомов углерода в углеродной цепи, включая соединительный атом углерода.

Ссылки на «атом азота ... дизамещенный оксо» относятся к концевому атому азота, который составляет нитрофункциональность.

Выражение «фармацевтически приемлемая соль» относится к нетоксичным анионным со-

лям, содержащим такие анионы, как хлорид, бромид, иодид, сульфат, бисульфат, фосфат, ацетат, малеат, fumarat, оксалат, лактат, тарtrat, цитрат, глюконат, метансульфонат и 4-толуолсульфонат, но не ограничиваются ими. Кроме того, это выражение относится к нетоксичным катионным солям, таким как соли натрия, калия, кальция, магния, аммония или протонированного бензатина (N,N'-дибензилэтилендиамин), холина, этаноламина, диэтанолламина, этилендиамина, мегламина (N-метилглюкамин), бенетамина (N-бензилфенетиламин), пиперазина или трометамина (2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол).

Использованные здесь выражения «реакционно-инертный растворитель» и «инертный растворитель» относятся к растворителю или его смеси, которые не взаимодействуют с исходными материалами, реагентами, промежуточными соединениями или продуктами таким образом, который неблагоприятно влияет на выход желаемого продукта.

Термин «цис» относится к ориентации двух заместителей относительно друг друга и плоскости кольца (либо оба «вверх», либо оба «вниз»). Аналогично, термин «транс» относится к ориентации двух заместителей относительно друг друга и плоскости кольца (заместители располагаются с противоположных сторон кольца).

Термины «альфа» и «бета» относятся к ориентации заместителя относительно плоскости кольца (то есть плоскости страницы). Бета-заместитель располагается выше плоскости кольца (то есть плоскости страницы), а альфа-заместитель располагается ниже плоскости кольца (то есть плоскости страницы).

Химику обычной квалификации ясно, что некоторые соединения по данному изобретению будут содержать один или более чем один атом, который может находиться в конкретной стереохимической или геометрической конфигурации, обуславливая стереоизомеры и конфигурационные изомеры. Все такие изомеры и их смеси входят в объем данного изобретения. В объем данного изобретения входят также гидраты и сольваты соединений по изобретению.

Ясно, что соединения по изобретению могут существовать в форме, меченной радиоактивным изотопом, то есть указанные соединения могут содержать один или более чем один атом с атомной массой или массовым числом, отличающимся от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемого в природе. Радиоизотопы водорода, углерода, фосфора, серы, фтора и хлора включают ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F и ³⁶Cl соответственно. Соединение по данному изобретению, его пролекарство или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения либо указанного пролекарства, которые содержат эти радиоизотопы и/или другие радиоизотопы других атомов, находятся в пределах

объема данного изобретения. Тритиевые, то есть ^3H , и углерод-14, то есть ^{14}C , радиоизотопы особенно предпочтительны вследствие легкости их получения и детектируемости. Как правило, меченные радиоактивными соединения формулы I по данному изобретению и их пролекарства могут быть получены способами, хорошо известными специалистами. Такие меченные радиоактивными изотопами соединения легко могут быть получены путем осуществления процедур, описанных ниже на схемах и/или в примерах и способах получения, с заменой немеченого реагента на легко доступный меченый реагент.

ДТТ означает дитиотреитол. ДМСО означает диметилсульфоксид. ЭДТА означает этилендиаминтетрауксуную кислоту.

Другие признаки и преимущества данного изобретения будут понятны из описания и прилагаемой формулы изобретения, которые описывают это изобретение.

Подробное описание изобретения

В общем, соединения по данному изобретению могут быть получены способами, которые включают способы, аналогичные способам, известным специалистам в области химии, в частности в свете приведенного здесь описания. Конкретные способы получения соединений по данному изобретению предложены в качестве дополнительных признаков данного изобретения и проиллюстрированы следующими далее реакционными схемами. Другие способы могут быть описаны в экспериментальном разделе.

Схема I

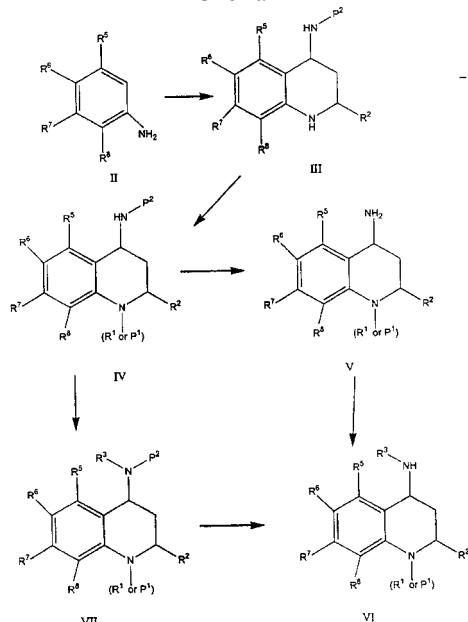


Схема II

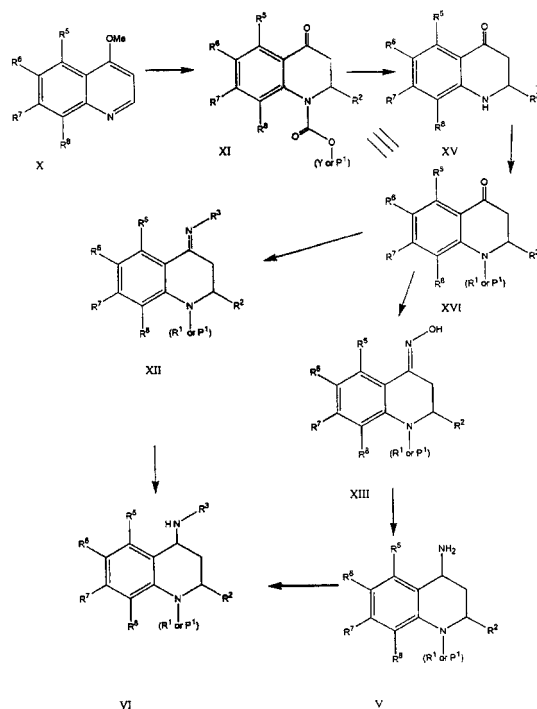


Схема III

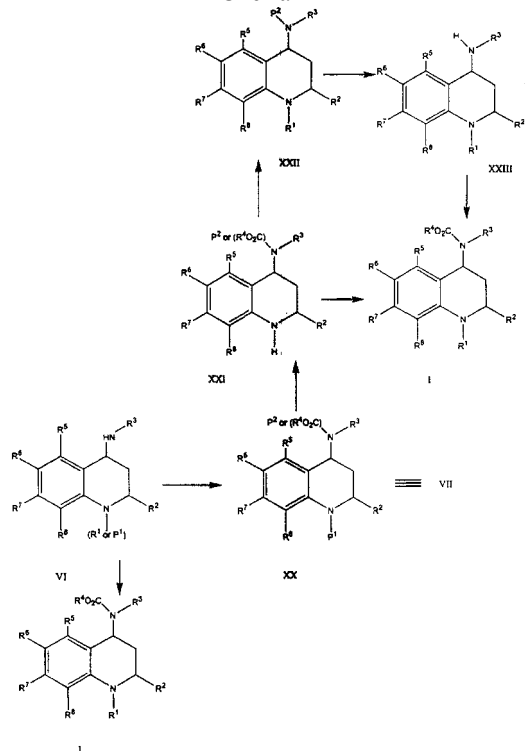


Схема VI

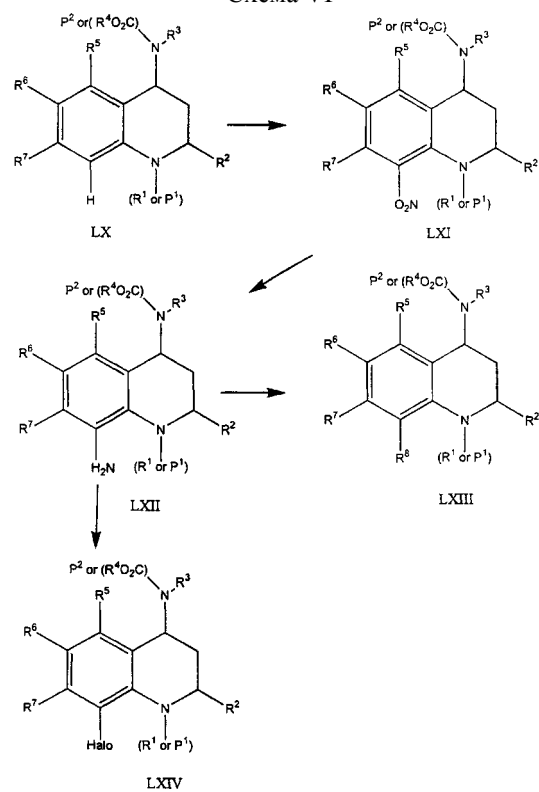


Схема VII

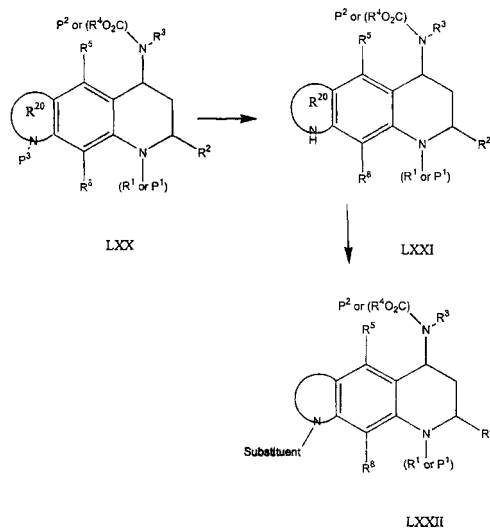
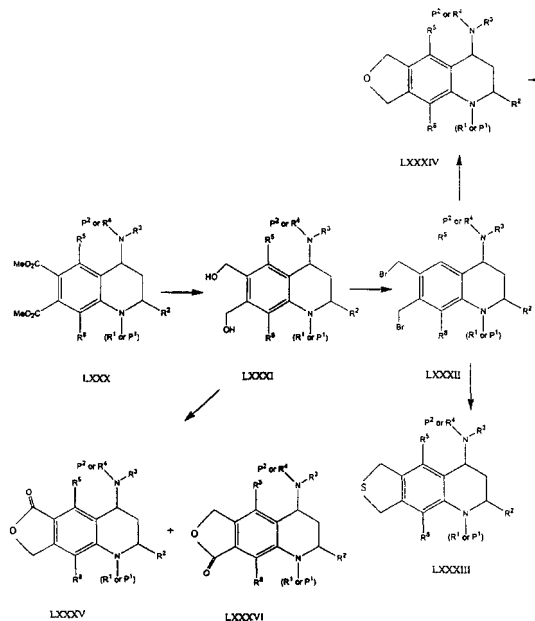


Схема VIII



В качестве начального замечания, касающегося получения соединений формулы I, может быть указано, что некоторые из способов получения, полезные для получения описанных здесь соединений, могут требовать защиты отдельной функциональности (например первичного амина, вторичного амина, карбоксила в предшественниках формулы I). Необходимость такой защиты будет зависеть от природы отдельной функциональности и условий способов получения. Необходимость такой защиты без труда определяется специалистом. Применение таких способов введения/снятия защиты также находится в компетенции специалистов. Для общего описания защитных групп и их применения смотри T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, New York, 1991.

Например, на реакционных схемах I и II некоторые соединения формулы I содержат функциональности первичных аминов или карбоновых кислот, которые могут, будучи незащищенными, мешать взаимодействиям в других участках молекулы. Поэтому такие функциональности могут быть защищены соответствующими защитными группами, которые могут быть удалены на последующей стадии. Подходящие защитные группы для защиты амина и карбоновой кислоты включают в себя защитные группы, обычно используемые в пептидном синтезе (такие, как N-трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и 9-флуоренилметилоксикарбонил для аминов и низшие алкиловые или бензиловые эфиры для карбоновых кислот), которые, как правило, не являются реакционноспособными в описанных условиях взаимодействия и которые в типичном случае могут быть удалены без химического изменения

других функциональностей соединения формулы I.

В соответствии с реакционной схемой I соединения формулы III, в которых R^2 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, а R^2 представляет собой соответствующую защитную группу, могут быть получены из соответствующего ароматического амина формулы II, в котором R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше.

Тетрагидрохинолин формулы III получают путем обработки соответствующего ароматического амина формулы II необходимым карбоксальдегидом в инертном растворителе, таком как углеводород (например гексаны, пентаны или циклогексан), ароматический углеводород (например бензол, толуол или ксилол), галогензамещенный углеводород (например дихлорметан, хлороформ, четыреххлористый углерод или дихлорэтан), простой эфир (например диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, диоксан, диметоксизетан, метил-трет-бутиловый эфир и так далее), нитрил (например ацетонитрил или пропониитрил), нитроалкан (например нитрометан или нитробензол), предпочтительно в дихлорметане с дегидратирующим агентом (например сульфатом натрия или сульфатом магния) при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C (предпочтительно при температуре окружающей среды) в течение 1-24 ч (предпочтительно в течение 1 ч). Полученный раствор обрабатывают замещенными подходящим образом (например бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонил, формил, ацетил, диаллил или дибензил), предпочтительно карбоксибензилокси-замещенными N-виниловыми соединениями и кислотой Льюиса (например трифторидом бора, эфиром трифторида бора, хлоридом цинка, тетрахлоридом титана, трихлоридом железа, трихлоридом алюминия, дихлоридом алкилалюминия, хлоридом диалкилалюминия или трифлатом иттербия(III); предпочтительно эфиром трифторида бора) либо протонной кислотой (например фторо, хлоро, бромо или иодо), алкилсульфоновая кислота (например паратолуол-, метан- или трифторметан-) или карбоновая кислота (например муравьиная, уксусная, трифторуксусная или бензойная), при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 50°C (предпочтительно при температуре окружающей среды) в течение от 0,1 до 24 ч (предпочтительно в течение 1 ч).

С другой стороны, амин формулы II и соответствующий карбоксальдегид могут быть сконденсированы путем обработки раствора амина и алкиламинового основания (предпочтительно триэтиламина) в полярном апротонном растворителе (предпочтительно дихлорметане) тетрахлоридом титана в полярном апротонном растворителе (предпочтительно в дихлорметане)

при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 40°C (предпочтительно при 0°C) с последующей обработкой карбоксальдегидом при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 40°C (предпочтительно при 0°C). Реакцию проводят в течение от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 ч (предпочтительно в течение 1 ч) при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C (предпочтительно при комнатной температуре) с получением имина, который приводят во взаимодействие с N-виниловыми соединениями, как и ранее.

Соединения формулы IV, в которых R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, а P^1 и P^2 являются защитными группами, могут быть получены из соответствующего амина формулы III в результате разнообразных путей реакции с участием амина, известных специалистам.

Так, соединения формулы IV в которых R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, а P^1 и P^2 являются соответственно дифференцированными защитными группами для аминных группировок, получают из соответствующего тетрагидрохинолина формулы III, применяя стандартные способы превращения аминов в функциональные группы, описанные выше для R^1 , смотри Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers Inc., New York, 1989 и Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 1985. Например, соединение формулы III обрабатывают соответствующим карбонилхлоридом, сульфонилхлоридом или сулфинилхлоридом, изоцианатом или тиоизоцианатом в полярном апротонном растворителе (предпочтительно дихлорметане) в присутствии основания (предпочтительно пиридина) при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 100°C (предпочтительно начиная при 0°C и позволяя нагреваться до комнатной температуры) в течение периода времени от 1 до 24 ч (предпочтительно в течение 12 ч).

Карбамат формулы IV и соединения мочевины (в которых R^1 представляет собой $\text{W}=\text{C}(\text{O})$, $\text{X}=\text{O}-\text{Y}$, $\text{S}-\text{Y}$, $\text{N}(\text{H})-\text{Y}$ или NY_2) могут быть получены из аминов формулы III через соответствующие карбамоилхлориды путем обработки амина формулы III раствором фосгена в углеводородном растворителе (предпочтительно толуоле) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 200°C (предпочтительно при температуре дефлегмации) в течение от 0,1 до 24 ч (предпочтительно в течение 2 ч).

Соответствующие мочевины могут быть получены путем обработки раствора карбамоилхлоридов (полученных, как описано выше) соответствующим амином в полярном растворителе (предпочтительно дихлорметане) при температуре между приблизительно -78°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при

температуре окружающей среды) в течение периода времени от 1 до 24 ч (предпочтительно в течение 12 ч).

Соответствующий карбамат может быть получен путем обработки раствора карбамоилхлоридов (полученных, как описано выше) соответствующим спиртом и подходящим основанием (предпочтительно гидридом натрия) в полярном растворителе (предпочтительно диоксане) при температуре между приблизительно -78°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при температуре окружающей среды) в течение промежутка времени от 1 до 24 ч (предпочтительно в течение 12 ч).

С другой стороны, соответствующий карбамат может быть получен путем обработки раствора карбамоилхлоридов при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 200°C в соответствующем спирте в течение промежутка времени от 1 до 240 ч (предпочтительно в течение 24 ч).

Соединение формулы IV, в котором R^1 представляет собой Y, может быть получено с использованием известных специалистам способов в результате введения заместителей Y, таких как алкил или алкилсвязанный заместитель. Способы включают в себя, например, образование амида из амина формулы III и активированной карбоновой кислоты с последующим восстановлением амида бором в эфирном растворителе, таком как тетрагидрофуран. С другой стороны, алкил или алкилсвязанный заместитель может быть присоединен в результате восстановления после конденсации амина формулы III с требуемым карбонилсодержащим реагентом. Кроме этого, амин может быть приведен во взаимодействие с соответствующим алкил- или арилгалогенидом в соответствии с известными специалистам способами.

Так, амин формулы III и кислоту (например галогеноводородную, серную, сульфоновую или карбоновую, предпочтительно уксусную) обрабатывают соответствующим карбонилсодержащим реагентом в полярном растворителе (предпочтительно этаноле) при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C (предпочтительно при комнатной температуре) в течение от приблизительно 0,1 до 24 ч (предпочтительно в течение 1 ч) с последующей обработкой источником гидрида (например боргидридом натрия, цианборгидридом натрия, предпочтительно триацетоксиборгидридом натрия) при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C (предпочтительно при температуре окружающей среды) в течение от 0,1 до 100 ч (предпочтительно в течение 5 ч).

Амин формулы V, в котором R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, а P^1 является защитной группой, может быть получен из соответствующего соединения формулы IV путем снятия защиты (P^2) с использованием известных специалистам способов, включающих в себя

гидрогенолиз, обработку кислотой (например трифторуксусной кислотой, бромисто-водородной), основанием (гидроксидом натрия) или взаимодействием с нуклеофилом (например метилтиолом натрия, цианидом натрия и так далее), а для триалкилсилилэтоксикарбонильной группы используют фторид (например фторид тетрабутиламмония). Для удаления бензилоксикарбонильной группы гидрогенолиз проводят путем обработки соединения формулы IV источником гидрида (например газообразным водородом под давлением, например, от 98 до 980 кПа (от 1 до 10 атмосфер), циклогексеном или формиатом аммония) в присутствии подходящего катализатора (например 5-20%-ного палладия на углеороде, гидроксид палладия; предпочтительно 10%-ного палладия на углеороде) в полярном растворителе (например метаноле, этаноле или этилацетате; предпочтительно этаноле) при температуре между приблизительно -78°C и приблизительно 100°C, предпочтительно при температуре окружающей среды, в течение от 0,1 до 24 ч, предпочтительно в течение 1 ч.

Соединения формулы VI, в которых R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, а P^1 является описанной выше защитной группой, могут быть получены из соответствующего амина формулы V в результате различных известных специалистам реакционных путей с участием аминов.

Вторичный амин формулы VI, в котором R^3 такой, как описано выше, может быть получен с использованием известных специалистам способов введения заместителей R^3 , таких как алкил или алкилсвязанный заместитель. Способы включают в себя, например, образование амида из амина формулы V и активированной карбоновой кислоты с последующим восстановлением амида бораном в эфирном растворителе, таком как тетрагидрофуран. С другой стороны, алкил или алкилсвязанный заместитель может быть присоединен путем восстановления соответствующего имина, образованного в результате конденсирования амина формулы V с требуемым карбонилсодержащим реагентом. Кроме этого, амин формулы V может быть приведен во взаимодействие с соответствующим алкилгалогенидом согласно известным специалистам способам.

Так, амин формулы V и кислоту (например галогеноводородную, серную, сульфоновую или карбоновую, предпочтительно соляную) обрабатывают соответствующим карбонилсодержащим реагентом в полярном растворителе (предпочтительно дихлорметане) при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C (предпочтительно при комнатной температуре) в течение от приблизительно 0,1 до 24 ч (предпочтительно в течение 1 ч) с последующей обработкой источником гидрида (например боргидридом натрия или цианборгидридом натрия, предпочтительно триацетоксиборгидридом на-

трия) при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C (предпочтительно при температуре окружающей среды) в течение от 0,1 до 100 ч (предпочтительно в течение 5 ч).

Соединение формулы VII, в котором R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, а P^1 и P^2 являются защитными группами, может быть получено из соответствующего соединения формулы IV известными специалистам способами; например способами, описанными для введения заместителя R^3 (выше) для превращения соединения формулы V в соединение формулы VI. После этого соответствующее соединение формулы VI может быть получено из соединения формулы VII посредством соответствующего снятия защиты, такого как описанные выше способы для превращения соединения формулы IV в соединение формулы V.

Когда R^3 представляет собой H, а R^4 такой, как описано выше, R^4 может быть представлен R^3 в формулах VI и VII на схеме I, что обеспечивает тем самым схему синтеза таких соединений.

В соответствии со схемой II дигидрохинолоновые соединения формулы XI, в которых R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и Y такие, как описаны выше, а P^1 является защитной группой, могут быть получены из соответствующих хинолинов формулы X путем обработки металлоорганическими соединениями и хлорформиатом с последующим гидролизом.

Так, смесь хинолина формулы X и избытка (предпочтительно 1,5 эквивалента) магнийорганических соединений (реагента Гриньяра) в полярном апротонном растворителе (например диэтиловом эфире или дихлорметане, предпочтительно в тетрагидрофуране) обрабатывают избытком (предпочтительно 1,5 эквивалента) Y-или P^1 -хлорформиата при температуре между приблизительно -100°C и приблизительно 70°C (предпочтительно при -78°C) с последующим нагреванием до температуры между приблизительно 0°C и приблизительно 70°C (предпочтительно до температуры окружающей среды) в течение от 0,1 до 24 ч (предпочтительно в течение 1 ч). Полученную смесь объединяют с избытком (предпочтительно 2 эквивалентами) водной кислоты (предпочтительно 1 молярной соляной кислоты) и энергично перемешивают в течение от 0,1 до 24 ч (предпочтительно в течение 1 ч или до тех пор, пока не установлено, что гидролиз промежуточного енольного эфира закончился).

Очевидно, что соединения формулы XI представляют собой соединения формулы XVI, в которых R^1 является -C(O)OY или P^1 является -C(O)OP¹, без дальнейшего преобразования.

Соединения формулы XV, в которых R^2 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, могут быть получены из соответствующего дигидрохинолона формулы XI (где соединение XI содержит P^1) в результате подходящего снятия

защиты (включая спонтанное декарбоксилирование), как описано для превращения соединения формулы IV в соединение формулы V.

Соединения формулы XVI, в которых R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, а P^1 является защитной группой, могут быть получены из соответствующего дигидрохинолона формулы XV так, как описано для превращения соединения формулы III в соединение формулы IV. В определенных случаях, когда реагент также взаимодействует с карбонильным кислородом в положении 4, заместитель может быть удобно удален путем обработки кислотой (например водным HCl) или основанием (например водным гидроксидом натрия).

Опять-таки, для тех соединений формулы XVI, в которых R^1 или P^1 такие же, как для соединения формулы XI, превращения, подобного описанному выше, не требуется.

Аминные соединения формулы VI, в которых R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, а P^1 является защитной группой, могут быть получены из соответствующего дигидрохинолона формулы XVI последовательным восстановительным аминированием. Дигидрохинолон формулы XVI, избыток (предпочтительно 1,1 эквивалента) R^3 -амина и избыток (предпочтительно 7 эквивалентов) аминного основания (предпочтительно триэтиламина) в полярном растворителе (предпочтительно дихлорметане) обрабатывают тетрахлоридом титана в количестве от 0,5 до 1,0 эквивалента (предпочтительно 0,55 эквивалентов) в виде раствора в подходящем полярном растворителе (предпочтительно дихлорметане) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 40°C (предпочтительно при температуре окружающей среды) в течение от 1 до 24 ч (предпочтительно 12 ч). Полученный имин формулы XII восстанавливают путем обработки восстанавливающим агентом (предпочтительно боргидридом натрия) в соответствующем полярном растворителе (предпочтительно этаноле) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 80°C (предпочтительно при комнатной температуре) в течение от 1 до 24 ч (предпочтительно 12 ч) с получением смеси диастереомерных аминов формулы VI, как правило, преимущественно транс-изомера. С другой стороны, восстановление может быть проведено путем обработки имина формулы XII непосредственно избытком (предпочтительно 5 эквивалентами) боргидрида цинка в виде раствора в эфире (предпочтительно 0,2 молярного) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 40°C (предпочтительно при температуре окружающей среды) в течение от 1 до 24 ч (предпочтительно 12 ч) с получением смеси диастереомерных аминов формулы VI, как правило, преимущественно цис-изомера.

С другой стороны, амин формулы VI, в котором R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как опи-

саны выше, а P^1 является защитной группой, может быть получен из соответствующих дигидрохинолонов формулы XVI путем образования оксима, восстановления и замещения амина. Так, дигидрохинолон формулы XVI, избыток (предпочтительно 3 эквивалента) гидроксилamina гидрохлорида и избыток (предпочтительно 2,5 эквивалента) основания (предпочтительно ацетата натрия) приводят во взаимодействие при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при дефлегмации) в течение от 1 до 24 ч (предпочтительно 2 ч) в полярном растворителе (предпочтительно этаноле). Полученный оксим формулы XIII обрабатывают избытком (предпочтительно 6 эквивалентами) водного основания (предпочтительно 2н. гидроксида натрия) в полярном растворителе (предпочтительно этаноле) и избытком (предпочтительно 4 эквивалентами) никель-алюминиевого сплава (предпочтительно в соотношении 1:1 по массе) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при температуре окружающей среды) в течение от 0,25 до 24 ч (предпочтительно 1 ч). Конечный амин формулы V получают в виде смеси диастереомеров (как правило, преимущественно цис-изомера).

Вторичный амин формулы VI, в котором R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, а P^1 является защитной группой, может быть получен из соответствующего амина формулы V так, как изображено на схеме I для превращения соединения формулы V в соединение формулы VI.

В соответствии со схемой III соединения формулы I, описанные выше, могут быть получены из соответствующих соединений формулы VI путем превращения в желаемый карбамат. Так, амин формулы VI обрабатывают соответствующим активированным карбонатом (например хлорформиатом, дикарбонатом или карбонилдиимидазолом с последующей обработкой соответствующим спиртом) в полярном растворителе (предпочтительно дихлорметане) в присутствии избытка аминного основания (предпочтительно пиридина) при температуре между приблизительно -20°C и приблизительно 40°C (предпочтительно при температуре окружающей среды) в течение от 1 до 24 ч (предпочтительно 12 ч) с получением соединения формулы I.

С другой стороны, в соответствии со схемой III, при необходимости, в том случае, если функциональность при R^1 несовместима с реакцией, необходимой для образования соединения формулы I, то P^1 -защищенное соединение формулы VI может быть превращено в соединение формулы I посредством последовательных операций введения/снятия защит и введения желаемых заместителей. Так, амин формулы VI обрабатывают соответствующим реагентом (например предшественником защитной группы,

активированным карбонатом (например хлорформиатом, дикарбонатом или карбонилимидазолом)) в полярном растворителе (предпочтительно дихлорметане) в присутствии избытка аминного основания (предпочтительно пиридина) при температуре между приблизительно -20°C и приблизительно 40°C (предпочтительно при температуре окружающей среды) в течение от 1 до 24 ч (предпочтительно 12 ч) с получением соединения формулы XX.

Кроме этого, соединения формулы XX, где присутствует R^2 , могут быть получены так, как показано на схеме I для соединений формулы VII (имеющих R^1).

Амины формулы XXI, в которых R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^4 такие, как описаны выше, а P^2 является защитной группой, могут быть получены из соединения формулы XX в результате избирательного снятия защиты P^1 .

В том случае, например, когда P^1 представляет собой трет-бутоксикарбонил, соединения формулы XXI удобно получают путем обработки кислотой (предпочтительно трифторуксусной кислотой) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при комнатной температуре) в течение от 0,1 до 24 ч (предпочтительно 1 ч).

Соединения формулы I или соединения формулы XXII (в которых R^1 такой, как определено выше) могут быть получены из соответствующего амина формулы XXI (где R^4 или P^2 представлены соответственно) в результате различных известных специалистам реакционных путей с участием амина;

например таких, как приведенные на схеме I для превращения соединения формулы III в соединение формулы IV.

Амины формулы XXIII могут быть получены из соединений формулы XXII путем подходящего снятия защиты. Когда P^2 представляет собой, например, бензилоксикарбонил, соединения формулы XXII получают путем обработки избытком источника гидрида (например циклогексеном, газообразным водородом или предпочтительно формиатом аммония) в присутствии от 0,01 до 2 эквивалентов (предпочтительно 0,1 эквивалента) подходящего катализатора (предпочтительно 10%-ного палладия на угледе) в полярном растворителе (предпочтительно этаноле) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при комнатной температуре) в течение от 0,1 до 24 ч (предпочтительно 1 ч).

Соединение формулы I, в котором R^4 такой, как описано выше, может быть получено с использованием способов, описанных для превращения соединения формулы VI в соединение формулы I на схеме III (выше).

В соответствии со схемой IV соединения формулы V, в которых R^1 , R^2 , R^5 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, а R^6 является связанной эфирной связью группировкой, могут быть по-

лучены из хинолонов формулы XXX, имеющих группировку OR^3 , где P^3 представляет собой защитную группу в положении R^6 , с использованием приведенных далее способов. Кроме этого, аналогичным образом такие процессы могут быть использованы для получения соответствующих соединений, в которых R^5 , R^7 или R^8 представляют собой связанную эфирной связью группировку, начиная с соответствующего соединения формулы XXX, имеющего группировку OR^3 в любом положении R^5 , R^7 или R^8 .

Так, хинолон формулы XXX объединяют с гидроксиламином гидрохлоридом и минеральным основанием (предпочтительно ацетатом натрия) в полярном растворителе (предпочтительно этаноле) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при дефлегмации) в течение от 1 до 24 ч (предпочтительно 2 ч) с получением оксима формулы XXXI.

Оксим формулы XXXI обрабатывают избытком (предпочтительно шестью эквивалентами) водного основания (предпочтительно 2н. гидроксида калия) и избытком (предпочтительно четырьмя эквивалентами) никель-алюминиевого сплава (предпочтительно 1:1 по массе) в полярном растворителе (предпочтительно этаноле) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при температуре окружающей среды) в течение от 0,25 до 24 ч (предпочтительно 2 ч) для получения соответствующего амина формулы XXXII. При необходимости защитная группа P^3 может быть удалена с использованием стандартных способов, если превращение оксима не приводит к такому отщеплению.

С другой стороны, защита с соединения формулы XXX может быть снята (удалена P^3) известными специалистам методами с образованием оксима формулы XXXI (в котором P^3 представляет собой H), который может быть затем восстановлен с образованием амина формулы XXXII.

Соединение формулы V, в котором R^6 представляет собой оксисвязанную группировку, может быть получено обработкой спирта формулы XXXII, например, в условиях Мицунобу (Mitsunobu). Так, фенол формулы XXXII обрабатывают фосфином (предпочтительно трифенилфосфином) и азодикарбоксилатом (предпочтительно бис-(N-метилпиперазинил)-азодикарбоксамидом) и требуемым спиртом в полярном растворителе (предпочтительно бензоле).

Понятно, что, следуя схемам I и II, полученное соединение формулы V может быть превращено в предшественники формулы VI для соединений формулы I по данному изобретению.

С другой стороны, соединение формулы XX, в котором R^6 представляет собой соединенную эфирной связью группировку, и в котором

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 такие, как описаны выше, а P^1 и P^2 являются защитными группами, может быть получено из спиртов формулы XXXII, как описано ниже. Аналогичным образом подобные способы также могут быть применены для получения соответствующих соединений, в которых R^5 , R^7 или R^8 представляет собой соединенную эфирной связью группировку, из соответствующего соединения формулы XXXII, и таким образом, в конечном счете, для получения соединения формулы XXX (то есть соединения формулы XXX, имеющее P^3O - в любом из положений R^5 , R^7 или R^8).

Вторичный амин формулы XXXIII, в котором R^3 такой, как описано выше, может быть получен из соответствующего соединения формулы XXXII, следуя способам приведенной выше схемы I для превращения соединения формулы V в соединение формулы VI.

Соединения формулы XXXIV, в которых R^4 такой, как описано выше, могут быть получены из аминов формулы XXXIII с помощью способов, аналогичных приведенным на схеме III для превращения соединения формулы VI в соединение формулы I.

С фенола формулы XXXV избирательно может быть снята защита, например, когда присутствует R^4O_2CO -, путем обработки карбоната формулы XXXIV карбонатом калия в полярном растворителе (предпочтительно метаноле) при температуре между приблизительно $0^\circ C$ и приблизительно $100^\circ C$ (предпочтительно при температуре окружающей среды) в течение от 1 до 24 ч (предпочтительно 12 ч).

Соответствующие простые эфиры формулы XX могут быть получены из фенола формулы XXXV с использованием, например, описанных выше условий Мицунобу для превращения соединений формулы XXXII в соединения формулы V.

Специалисту, несомненно, понятно, что используя стандартные способы, можно получать производные фенола с целым рядом функциональных групп, например так, как описано в работе March или Larock, либо в результате превращения в соответствующий трифлат, с целью использования во множестве реакций с участием переходных металлов в качестве катализаторов.

Несмотря на то, что приведенное далее описание схемы V непосредственно связано с модификациями в положении R^6 (положение R^6 описывается в формуле I, выше), специалистам понятно, что аналогичные способы могут быть применены в отношении положений R^5 , R^7 и R^8 .

В соответствии со схемой V спирт формулы LI, в котором R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, P^1 и P^2 являются защитными группами, а X^1 представляет собой связывающую группу, причем углерод (например метилен) непосредственно соединен с карбонильной группировкой, может быть получен из соответ-

ствующего сложного эфира (в котором R^{12} представляет собой подходящую алкильную группировку) путем восстановления.

Так, эфир формулы L обрабатывают боргидридом натрия/метанолом или комплексом борандиметилсульфид в полярном растворителе (предпочтительно тетрагидрофуране) при температуре между приблизительно $0^\circ C$ и приблизительно $100^\circ C$ (предпочтительно при дефлегмации) в течение от 1 до 24 ч (предпочтительно 3 ч).

Соединения формулы LII, в которых R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, P^1 и P^2 являются защитными группами, и в которых положение R^6 включает в себя алкилгалогенидную функциональность, могут быть получены из соответствующего спирта формулы LI путем обработки триалкилфосфином (предпочтительно трифенилфосфином) и диалогеном (например бромом) в полярном растворителе (предпочтительно дихлорметане) при температуре между приблизительно $-78^\circ C$ и приблизительно $100^\circ C$ (предпочтительно при $0^\circ C$) в течение от 0,1 до 10 ч (предпочтительно 0,5 ч) с последующим нагреванием до комнатной температуры в течение от 0,1 до 10 ч (предпочтительно 3 ч).

Соединения формулы LIII, в которых R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, P^1 и P^2 являются защитными группами, положение R^6 включает в себя эфирную или тиоэфирную группировку (то есть Y^1 представляет собой S или O), R^{13} представляет собой углеродсвязанный заместитель, может быть получен путем обработки алкилгалогенида формулы LII в полярном растворителе (предпочтительно N,N-диметилформамиде) требуемым алкоксидом или тиоалкоксидом при температуре между приблизительно $0^\circ C$ и приблизительно $100^\circ C$ (предпочтительно при комнатной температуре) в течение от 1 до 24 ч (предпочтительно 6 ч).

С другой стороны, эфиры и тиоэфиры формулы LIII могут быть получены путем обработки соответствующих спиртов и тиолов формулы LIV (то есть Y^1 представляет собой S или O), в которых X^1 представляет собой заместитель, непосредственно связанный через углерод с метиленовой группировкой, основанием (предпочтительно гидридом натрия) и требуемым алкилирующим агентом в полярном растворителе (предпочтительно N,N-диметилформамиде) при температуре между приблизительно $0^\circ C$ и приблизительно $100^\circ C$ (предпочтительно при комнатной температуре) в течение от 1 до 50 ч (предпочтительно 18 ч).

Соединения формулы LV, в которых R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, P^1 и P^2 являются защитными группами, положение R^6 включает в себя алкилгалогениды (например фториды), а X^1 представляет собой заместитель, который является углеродсвязанным непосредственно с метиленовой группировкой,

может быть получен путем обработки соответствующего спирта формулы LI галогенирующим агентом. Например, спирт обрабатывают фторирующим агентом (предпочтительно трифторидом диэтиламиносеры) в полярном растворителе (предпочтительно 1,2-дихлорэтано) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при 80°C) в течение от 0,1 до 10 ч (предпочтительно 0,75 ч).

Амидные соединения формулы LVII, в которых R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 и R^8 такие, как описаны выше, P^1 и P^2 являются защитными группами, и в которых положение R^6 включает в себя амидную функциональность (такую, что X представляет собой заместитель, который является углеродсвязанным непосредственно с карбонильной группировкой, а R^{10} и R^{11} являются заместителями, выбранными с целью получения желаемого заместителя R^6 , определенного выше), могут быть получены из соответствующей карбоновой кислоты формулы LVI, которая, в свою очередь, может быть получена из соответствующего эфира карбоновой кислоты формулы L.

Так, сложный эфир формулы L обрабатывают водным гидроксидом (предпочтительно лития, натрия или калия) в полярном растворителе (предпочтительно тетрагидрофуране и/или метаноле) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при комнатной температуре) в течение от 0,1 до 100 ч (предпочтительно 1 ч).

Амид формулы LVII может быть получен из соответствующей кислоты формулы LVI стандартными способами. Предпочтительным является превращение карбоновой кислоты в хлорангидрид кислоты путем растворения кислоты в тионилхлориде и поддержания раствора при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 80°C (предпочтительно при дефлегмации) в течение от 0,1 до 24 ч (предпочтительно 1 ч) перед упариванием избытка тионилхлорида. За этой стадией следует обработка полученного остатка хлорангидрида кислоты в полярном растворителе (предпочтительно дихлорметане) соответствующим амином, выбранным с целью получения амидной функциональности, и возможно аминным основанием (предпочтительно триэтиламино) при температуре между приблизительно -78°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при комнатной температуре) в течение от 0,1 до 100 ч (предпочтительно 1 ч).

Несмотря на то, что последующее описание на схеме VI относится к модификациям положения R^8 , специалистам понятно, что аналогичные способы могут быть применены к положениям R^5 , R^6 и R^7 .

В соответствии со схемой VI соединение формулы LXI, в котором R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 такие, как описаны выше, а P^1 и P^2 являются

защитными группами, может быть получено из соответствующего соединения формулы LX путем нитрования. Соединение формулы LX обрабатывают нитрозилтрифлатом в галогенированном растворителе, таком как дихлорметан, при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 0°C в течение от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 ч с последующим нагреванием до температуры окружающей среды.

Амин формулы LXII, в котором R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 такие, как описаны выше, а P^1 и P^2 являются защитными группами, может быть получен из соответствующего соединения формулы LXI путем восстановления. Соединение формулы LXI гидрируют путем обработки газобразным водородом в присутствии катализатора на основе благородного металла (например палладия на углеводе) в полярном растворителе, таком как этанол, при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C в течение от приблизительно 1 до 24 ч при повышенном давлении (например от 98 до 294 кПа (от 1 до 3 атмосфер)).

Соединение формулы LXIII, в котором R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 такие, как описаны выше, P^1 и P^2 являются защитными группами, а R^8 представляет собой аминоксвязанную функциональность, может быть получено из соответствующего соединения формулы LXII.

Кратко: производные амина формулы LXII получают, следуя методикам, аналогичным приведенным на схеме I для превращения соединения формулы III в соединение формулы IV.

Соединение формулы LXIV, в котором R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 такие, как описаны выше, а P^1 и P^2 являются защитными группами, может быть получено из соответствующего соединения формулы LXII. Амин формулы LXII обрабатывают трет-бутилнитратом и безводным галогенидом двухвалентной меди в полярном растворителе при температуре от приблизительно 30°C до приблизительно 100°C в течение от 1 ч до приблизительно 24 ч.

Специалисту, несомненно, понятно, что, используя стандартные способы, можно получать галогенидные производные с целым рядом функциональных групп, например так, как описано в работе Lagock или March.

В соответствии со схемой VII гетероциклы формулы LXXI, в которых R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^8 такие, как описаны выше, P^1 и P^2 являются защитными группами, а R^{20} представляет собой содержащий азот гетероцикл, конденсированный с кольцевой хинолиновой структурой, могут быть получены из соединения формулы LXX, в котором P^3 является защитной группой, путем селективного снятия защиты.

В том случае, когда P^3 является, например, бензилоксикарбонилем, соединение формулы LXX удобно расщепляется с получением соединения формулы LXXI в результате обработки

источником водорода (предпочтительно газообразным водородом при давлении 294 кПа (3 атмосферы)) в присутствии подходящего катализатора (предпочтительно 10%-ного палладия на углеороде) в полярном растворителе (предпочтительно этаноле) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при комнатной температуре) в течение от 0,1 ч до 24 ч (предпочтительно 1 ч).

Соединения формулы LXXII, в которых R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^8 такие, как описаны выше, P^1 и P^2 являются защитными группами, R^{20} представляет собой содержащий азот гетероцикл, конденсированный с кольцевой хинолиновой структурой, а «Заместитель» выбирают таким образом, чтобы получить описанные выше желаемые соединения, могут быть получены из соответствующего амина формулы LXXI в результате разнообразных реакционных путей с участием амина, известных специалистам; например таких, как приведены на схеме I для превращения соединений формулы III в соединения формулы IV.

Соединения формулы LXX могут быть получены в соответствии со способами, приведенными на схемах I, II и III. Например, на схеме II хинолины формулы X получают известными специалистам способами из ариламинов формулы II, в которых R^5 и R^6 , R^6 и R^7 или R^7 и R^8 содержат кольцо, как описано выше. Кроме этого, эти бициклические ариламины синтезируют разнообразными, известными специалистам способами. Подобные бициклические ариламины используют в серии преобразований, как проиллюстрировано на схемах I и II, для получения желаемых соединений.

Кроме этого, соединения формулы LXX могут быть получены из соединений формулы I, в которых R^5 и R^6 , R^6 и R^7 или R^7 и R^8 содержат функциональность, поддающуюся циклизации, например в соответствии со схемой VIII, образуя, таким образом, желаемое кольцо, с использованием известных специалистам способов циклизации таких заместителей.

Например, соединения формулы LXXXII на схеме VIII приводят во взаимодействие с R^3NH_2 , получая R^3 -защищенный изоиндолин.

В соответствии со схемой VIII диэфиры формулы LXXX восстанавливают с получением соответствующих диспиртов формулы LXXXI, следуя способам, аналогичным приведенным на схеме V для превращения соединений формулы L в соединения формулы LI. Активация этих спиртов для электрофильной атаки может быть достигнута рядом стандартных способов, таких как превращение в галогенид или сульфат (предпочтительно превращение в бис-бромид формулы LXXXII путем обработки двумя эквивалентами дибромтрифенилфосфорана). Образование тиацикла формулы LXXXIII может быть достигнуто путем обработки данного бис-бромида сульфидом (предпочтительно сульфи-

дом натрия) в водной/не смешивающейся с органикой системе растворителей (предпочтительно смеси воды и толуола), содержащей подходящий межфазный катализатор (предпочтительно триэтилгексиламмония бромид), при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 100°C (предпочтительно при комнатной температуре) в течение от 1 до 100 ч (предпочтительно 12 ч).

Содержащие кислород гетероциклы формулы LXXXIV могут быть получены с использованием стандартных способов этерификации, включающих в себя реакцию нуклеофильного замещения с соответствующим бис-электрофилом из соответствующего соединения формулы LXXXII. Например, образование оксацикла может быть достигнуто путем обработки бис-бромида в не смешивающемся с водой растворителе (предпочтительно бензоле) водным раствором гидроксида (предпочтительно 30%-ным гидроксидом натрия), содержащим межфазный катализатор (предпочтительно бензил три-*n*-бутиламмония хлорид) при температуре между приблизительно 0 и приблизительно 100°C (предпочтительно при 80°C) в течение от 1 до 100 ч (предпочтительно 4 ч).

Лактоны формулы LXXXV и LXXXVI, в которых R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^8 такие, как описаны выше, а P^1 и P^2 являются защитными группами, могут быть получены с использованием стандартных способов лактонизации, включающих в себя окислительную циклизацию соответствующего диспирта формулы LXXXI. Так, подходящий бис-спирт обрабатывают окисляющим агентом (предпочтительно хлорхроматом пиридиния) в полярном апротонном растворителе (предпочтительно дихлорметане) при температуре между приблизительно 0°C и приблизительно 100°C (удобно при комнатной температуре) в течение от 1 до 100 ч (предпочтительно 24 ч) для получения смеси лактонов формулы LXXXV и формулы LXXXVI, которые могут быть разделены стандартными способами.

Пролекарства соединений формулы I могут быть получены в соответствии с известными специалистам способами. Типичные способы описаны ниже.

Пролекарства по данному изобретению, в которых карбоксильная группа в карбоновой кислоте формулы I заменена эфиром, могут быть приготовлены путем объединения карбоновой кислоты с соответствующим алкилгалогенидом в присутствии основания, такого как карбонат калия, в инертном растворителе, таком как диметилформамид, при температуре от приблизительно 0 до 100 °C в течение от приблизительно 1 до приблизительно 24 ч. Альтернативно, кислоту объединяют с соответствующим спиртом в качестве растворителя в присутствии каталитического количества кислоты, такой как концентрированная серная кислота, при темпе-

ратуре от приблизительно 20 до 100°C, предпочтительно при дефлегмации, в течение от приблизительно 1 ч до приблизительно 24 ч. Другой способ представляет собой взаимодействие кислоты со стехиометрическим количеством спирта в присутствии каталитического количества кислоты в инертном растворителе, таком как толуол или тетрагидрофуран, с сопутствующим удалением образующейся воды физическими (например, с помощью ловушки Дина-Старка) или химическими (например, с помощью молекулярных сит) способами.

Пролекарства по данному изобретению, в которых спиртовая функция превращена в простой эфир, могут быть получены путем объединения спирта с соответствующим алкилбромидом или иодидом в присутствии основания, такого как карбонат калия, в инертном растворителе, таком как диметилформамид, при температуре от приблизительно 0 до 100°C в течение от приблизительно 1 до приблизительно 24 ч. Алканоиламинотетилловые эфиры могут быть получены в результате взаимодействия спирта с бис-(алканоиламино)метаном в присутствии каталитического количества кислоты в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, в соответствии со способом, описанным в патенте США 4,997,984. С другой стороны, эти соединения могут быть получены способами, описанными Hoffman et al. в J. Org. Chem. 1994, 59, 3530.

Гликозиды получают в результате взаимодействия спирта и углевода в инертном растворителе, таком как толуол, в присутствии кислоты. В типичном случае воду, образованную в ходе реакции, удаляют по мере образования, как описано выше. Альтернативная методика представляет собой взаимодействие спирта с защищенным подходящим образом гликозилгалогенидом в присутствии основания с последующим снятием защиты.

N-(1-Гидроксиалкил)амиды, N-(1-гидрокси-1-(алкоксикарбонил)метил)амиды могут быть получены в результате взаимодействия исходного амида с соответствующим альдегидом в нейтральных или щелочных условиях (например, этилат натрия в этаноле) при температуре между 25°C и 70°C. N-Алкоксиметильные или N-1-(алкокси)алкильные производные могут быть получены в результате взаимодействия N-незамещенного соединения с необходимым алкилгалогенидом в присутствии основания в инертном растворителе.

Кроме этого, соединения по данному изобретению могут быть использованы в сочетании с другими фармацевтическими агентами (например, со снижающими уровень LDL-холестерина агентами, снижающими уровень триглицеридов агентами) для лечения описанных здесь болезней/состояний. Например, они могут быть использованы в комбинации с ингибиторами синтеза холестерина, ингибиторами всасывания

холестерина, ингибиторами секреции МТР/Аро В и другими агентами, снижающими уровень холестерина, такими как фибраты, ниацин, ионообменные смолы, антиоксиданты, ингибиторы АСАТ и секвестранты желчных кислот. При комбинированном терапевтическом лечении млекопитающим (например людям, мужчинам или женщинам) с помощью традиционных способов вводят как соединения по данному изобретению, так и другие лекарства для терапии.

В комбинационном аспекте данного изобретения в качестве второго соединения может быть использован любой ингибитор HMG-CoA-редуктазы. Термин «ингибитор HMG-CoA-редуктазы» относится к соединениям, которые ингибируют биоконверсию гидроксиметилглутарил-коэнзима А в мевалоновую кислоту, катализируемую ферментом HMG-CoA-редуктазой. Такое ингибирование без труда определяется специалистами в стандартных тестах (например, в Meth. Enzymol. 1981; 71: 455-509 и цитируемой там литературе). Большое число этих соединений описано и приведено ниже посредством ссылки, однако, специалистам известны и другие ингибиторы HMG-CoA-редуктазы. Патент США № 4,231,938 (описание которого включено посредством ссылки) описывает некоторые соединения, выделенные после культивирования микроорганизма, принадлежащего к роду *Aspergillus*, такие как ловастатин. Кроме этого, патент США № 4,444,784 (описание которого включено посредством ссылки) описывает синтетические производные упомянутых выше соединений, такие как симвастатин. Кроме этого, патент США № 4,739,073 (описание которого включено посредством ссылки) описывает некоторые замещенные индолы, такие как флувастатин. Кроме этого, патент США № 4,346,227 (описание которого включено посредством ссылки) описывает производные ML-236B, такие как правастатин. Кроме этого, EP-491226A (описание которого включено посредством ссылки) описывает некоторые пиридилдигидроксигептеновые кислоты, такие как ривастатин. Вдобавок, патент США № 5,273,995 (описание которого включено посредством ссылки) описывает некоторые 6-[2-(замещенные-пиррол-1-ил)алкил]пиран-2-оны, такие как аторвастатин.

Любой ингибитор секреции МТР/Аро В (белок переноса микросомальных триглицеридов и/или аполипопротеин В) может быть использован в качестве второго соединения в комбинационном аспекте данного изобретения. Термин «ингибитор секреции МТР/Аро В» относится к соединениям, которые ингибируют секрецию триглицеридов, холестерилового эфира и фосфолипидов. Такое ингибирование без труда определяется специалистами в соответствии со стандартными анализами (например Wetterau, J.R. 1992; Science 258: 999). Большое число этих соединений описано и приведено

ниже посредством ссылки, однако, специалистам известны и другие ингибиторы секреции МТР/Аро В. WO 96/40640 и WO 98/23593 представляют собой две типичные публикации. Например, особенно полезными являются следующие ингибиторы секреции МТР/Аро В:

4'-трифторметилбифенил-2-карбоновой кислоты [2-(1Н-[1,2,4]триазол-3-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил]амид;

4'-трифторметилбифенил-2-карбоновой кислоты [2-(2-ацетиламиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил]амид;

(2-{6-[(4'-трифторметилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил}этил)карбаминовой кислоты метиловый эфир;

4'-трифторметилбифенил-2-карбоновой кислоты [2-(1Н-имидазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил]амид;

4'-трифторметилбифенил-2-карбоновой кислоты [2-(2,2-дифенилэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил]амид; и

4'-трифторметилбифенил-2-карбоновой кислоты [2-(2-этоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил]амид.

Любой ингибитор HMG-СоА-синтазы может быть использован в качестве второго соединения в комбинационном аспекте данного изобретения. Термин «ингибитор HMG-СоА-синтазы» относится к соединениям, которые ингибируют биосинтез гидроксиметилглутарил-коэнзима А из ацетил-коэнзима А и ацетоацетил-коэнзима А, катализируемый ферментом HMG-СоА-синтазой. Наличие такого ингибирования без труда может быть установлено специалистом с помощью стандартных анализов (Meth. Enzymol. 1975; 35: 155-160; Meth. Enzymol. 1985; 110: 19-26 и цитируемые там ссылки). Множество таких соединений описано и приведено посредством ссылки ниже, однако, специалистам известны и другие ингибиторы HMG-СоА-синтазы. В патенте США № 5,120,729 (описание которого включено посредством ссылки) описываются определенные бета-лактамы производные. В патенте США № 5,064,856 (описание которого включено посредством ссылки) описываются определенные спиро-лактонные производные, получаемые в результате культивирования микроорганизма (MF5253). В патенте США № 4,847,271 (описание которого включено посредством ссылки) описываются определенные оксетановые соединения, такие как производные 11-(3-гидроксиметил-4-оксо-2-оксетаил)-3,5,7-триметил-2,4-ундекадиеновой кислоты.

Любое соединение, снижающее экспрессию гена HMG-СоА-редуктазы, может быть использовано в качестве второго соединения в комбинационном аспекте данного изобретения. Такие агенты могут представлять собой ингибиторы транскрипции HMG-СоА-редуктазы, которые блокируют транскрипцию ДНК, или ингибиторы трансляции, которые мешают трансля-

ции мРНК, кодирующей HMG-СоА-редуктазу, в белок. Такие соединения могут или непосредственно оказывать влияние на транскрипцию либо трансляцию, или быть подвергнуты биотрансформации в соединения, обладающие вышеупомянутыми видами активности, в результате действия одного или более чем одного фермента холестерина биосинтетического каскада, или могут приводить к накоплению изопренового метаболита, обладающего вышеупомянутыми видами активности. Подобная регуляция без труда устанавливается специалистами с помощью стандартных анализов (Meth. Enzymol. 1985; 110: 9-19). Несколько соединений описано и приведено посредством ссылки ниже, однако, специалистам известны и другие ингибиторы экспрессии гена HMG-СоА-редуктазы. В патенте США № 5,041,432 (описание которого включено посредством ссылки) описываются определенные замещенные по 15-ому положению ланостерольные производные. Другие окисленные стеролы, подавляющие синтез HMG-СоА-редуктазы, описываются E.I. Merck (Prog. Up. Res. 1993; 32: 357-416).

Любой ингибитор сквален-синтазы может быть использован в качестве второго соединения по данному изобретению. Термин «ингибитор сквален-синтазы» относится к соединениям, которые ингибируют конденсацию 2 молекул фарнезилпирофосфата с образованием сквалена, катализируемую ферментом сквален-синтазой. Наличие такого ингибирования без труда может быть установлено специалистом с помощью стандартных анализов (Meth. Enzymol. 1969; 15: 393-454 и Meth. Enzymol. 1985; 110: 359-373 и содержащиеся там ссылки). Множество таких соединений описано и приведено посредством ссылки ниже, однако, специалистам известны и другие ингибиторы сквален-синтазы. В патенте США № 5,026,554 (описание которого включено здесь посредством ссылки) описываются продукты ферментации микроорганизма MF5464 (ATCC 74011), включая зарагозовую (zaragozic) кислоту. Собраны краткие сведения по другим запатентованным ингибиторам сквален-синтазы (Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4).

Любой ингибитор сквален-эпоксидазы может быть использован в качестве второго соединения в комбинационном аспекте данного изобретения. Термин «ингибитор сквален-эпоксидазы» относится к соединениям, которые ингибируют биоконверсию сквалена и молекулярного кислорода в сквален-2,3-эпоксид, катализируемую ферментом сквален-эпоксидазой. Такое ингибирование без труда может быть установлено специалистом с помощью стандартных анализов (Biochim. Biophys. Acta 1984; 794: 466-471). Множество таких соединений описано ниже, однако, специалистам известны и другие ингибиторы сквален-эпоксидазы. В патентах США № 5,011,859 и № 5,064,864 (описания ко-

торых включены здесь посредством ссылки) описываются определенные фторсодержащие аналоги сквалена. В ЕР публикации 395,768А (описание которой включено здесь посредством ссылки) описываются определенные замещенные аллиламинные производные. В РСТ публикации WO 9312069 А (описание которой включено здесь посредством ссылки) описываются определенные аминокспиртовые производные. В патенте США № 5,051,534 (описание которого включено здесь посредством ссылки) описываются определенные циклопропилокси-скваленовые производные.

Любой ингибитор сквален-циклазы может быть использован в качестве второго соединения в комбинационном аспекте данного изобретения. Термин «ингибитор сквален-циклазы» относится к соединениям, которые ингибируют биоконверсию сквален-2,3-эпоксида в ланостерин, катализируемую ферментом сквален-циклазой. Такое ингибирование без труда может быть установлено специалистом с помощью стандартных анализов (FEBS Lett. 1989; 244: 347-350). Кроме того, описанные и указанные ниже соединения представляют собой ингибиторы сквален-циклазы, однако, специалистам известны и другие ингибиторы сквален-циклазы. В РСТ публикации WO 9410150 (описание которой включено здесь посредством ссылки) описываются определенные 1,2,3,5,6,7,8,8 α -октагидро-5,5,8 α (бета)-триметил-6-изохинолинаминные производные, такие как N-трифторацетил-1,2,3,5,6,7,8,8 α -октагидро-2-аллил-5,5,8 α (бета)-триметил-6(бета)-изохинолинамин. В публикации французского патента 2697250 (описание которого включено здесь посредством ссылки) описываются определенные бета,бета-диметил-4-пиперидинэтанольные производные, такие как 1-(1,5,9-триметилдецил)-бета,бета-диметил-4-пиперидинэтанол.

Любой комбинированный ингибитор сквален-эпоксидазы/сквален-циклазы может быть использован в качестве второго компонента в комбинационном аспекте данного изобретения. Термин «комбинированный ингибитор сквален-эпоксидазы/сквален-циклазы» относится к соединениям, которые ингибируют биоконверсию сквалена в ланостерин через промежуточный сквален-2,3-эпоксид. В некоторых видах анализов невозможно провести разграничение между ингибиторами сквален-эпоксидазы и ингибиторами сквален-циклазы, однако, такие анализы признаны специалистами. Так, ингибирование под действием комбинированных ингибиторов сквален-эпоксидазы/сквален-циклазы без труда устанавливается специалистом с помощью вышеупомянутых стандартных анализов на ингибиторы сквален-циклазы или сквален-эпоксидазы. Множество таких соединений описано и приведено посредством ссылки ниже, однако, специалистам известны и другие инги-

биторы сквален-эпоксидазы/сквален-циклазы. В патентах США № 5,084,461 и № 5,278,171 (описания которых включены здесь посредством ссылки) описываются определенные производные азадекалина. В ЕР публикации 468,434 (описание включено здесь посредством ссылки) описываются определенные производные пиперидилового эфира и тиоэфира, такие как 2-(1-пиперидил)пентил изопентилсульфоксид и 2-(1-пиперидил)этил этилсульфид. В РСТ публикации WO 9401404 (описание включено здесь посредством ссылки) описываются определенные ацилпиперидины, такие как 1-(1-оксопентил-5-фенилтио)-(4-(2-гидрокси-1-метил)этил)пиперидин. В патенте США № 5,102,915 (описание которого включено здесь посредством ссылки) описываются определенные циклопропилокси-скваленовые производные.

Исходные материалы и реактивы для получения описанных выше соединений формулы I также легко доступны, либо без труда могут быть с легкостью синтезированы специалистом с использованием традиционных методов органического синтеза. Например, многие из используемых здесь соединений являются родственными или производными соединений, представляющих большой интерес для научной работы и большой интерес в плане коммерции, поэтому многие такие соединения имеются в продаже, либо о них имеются сведения в литературе, либо они без труда могут быть получены из других общедоступных веществ описанными в литературе способами.

Некоторые из соединений формулы I по данному изобретению или промежуточных соединений, получающихся в ходе их синтеза, имеют асимметричные атомы углерода и ввиду этого являются энантиомерами или диастереомерами. Диастереомерные смеси могут быть разделены на индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, известными *per se*, например с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры могут быть разделены, например, с применением методов хиральной ЖХВД, либо путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь в результате взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например спиртом), разделения диастереомеров и превращения (например посредством гидролиза) индивидуальных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме этого, энантиомерная смесь соединений формулы I или промежуточных соединений, получающихся в ходе их синтеза, имеющих кислотную или основную группировку, может быть разделена на составляющие ее чистые энантиомеры в результате образования диастереомерной соли с оптически чистым хиральным основанием или кислотой (например, 1-фенилэтиламино или винной кислотой) и разделения диастереомеров

фракционной кристаллизацией с последующей нейтрализацией с целью разрушения соли и с получением, таким образом, соответствующих чистых энантиомеров. Все подобные изомеры, включая диастереомеры, энантиомеры и их смеси, считаются частью данного изобретения. Кроме этого, некоторые из соединений по данному изобретению являются атропизомерами (например, замещенные биарилы) и рассматриваются как часть данного изобретения.

Более конкретно, соединения формулы I по данному изобретению могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме в результате разделения рацемата конечного продукта или промежуточного соединения, получающегося в ходе его синтеза (предпочтительно конечного соединения), с применением хроматографии (предпочтительно жидкостной хроматографии высокого давления [ЖХВД]) на асимметричной смоле (предпочтительно на ChiraiceTM AD или OD [приобретенной в Chiral Technologies, Exton, Pennsylvania]) с подвижной фазой, состоящей из углеводорода (предпочтительно гептана или гексана), содержащей от 0 до 50% изопропанола (предпочтительно от 2 до 20%) и от 0 до 5% алкиламина (предпочтительно 0,1% диэтиламина). Концентрирование содержащих продукт фракций приводит к получению желаемых материалов.

Некоторые из соединений формулы I по данному изобретению являются кислотными, и они образуют соль с фармацевтически приемлемым катионом. Некоторые из соединений формулы I по данному изобретению являются основными, и они образуют соль с фармацевтически приемлемым анионом. Все такие соли находятся в пределах объема данного изобретения, и они могут быть получены традиционными способами, такими как объединение кислотной и основной составляющих, обычно в стехиометрическом отношении, в водной, неводной или частично водной среде, как целесообразно. Соли извлекают либо с помощью фильтрации, осаждения нерастворителем с последующим фильтрованием, упаривания растворителя, либо, в случае водных растворов, посредством лиофилизации, как целесообразно. Соединения могут быть получены в кристаллической форме путем растворения в соответствующем растворителе (растворителях), таком как этанол, гексаны или смеси вода/этанол.

Кроме этого, в тех случаях, когда соединения формулы I по данному изобретению образуют гидраты или сольваты, они также лежат в пределах объема данного изобретения.

Соединения формулы I по данному изобретению, их пролекарства и соли таких соединений и пролекарств адаптированы к терапевтическому применению в качестве агентов, ингибирующих активность белка переноса эфиров холестерина у млекопитающих, в частности, у людей. Так, соединения по данному изобрете-

нию повышают уровень в плазме HDL-холестерина, связанных с ним компонентов и усиливают осуществляемые ими функции у млекопитающих, в частности, у людей. Кроме этого, благодаря их активности, эти агенты снижают уровни триглицеридов, VLDL-холестерина, LDL-холестерина и связанных с ними компонентов в плазме у млекопитающих, в частности, у людей. Поэтому эти соединения полезны для лечения и коррективки различных дислипидемий, ассоциированных, согласно наблюдениям, с развитием и распространением атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипоальфалиппротеинемию, гипербеталипопротеинемию, гипертриглицеридемию и семейную гиперхолестеринемию.

Кроме того, введение функционального CETP-гена животному, лишенному CETP (мышь), приводит к снижению уровней HDL (Agellon L.B., et al: J. Biol. Chem. (1991) 266: 10796-10801) и повышает восприимчивость к атеросклерозу (Marotti K.R., et al: Nature (1993) 364: 73-75). Кроме этого, ингибирование активности CETP ингибирующими антителами поднимает уровень HDL-холестерина у хомяка (Evans G.F., et al: J. of Lipid Research (1994) 35: 1634-1645) и кролика (Whitlock M.E., et al: J. Clin. Invest. (1989) 84: 129-137). Супрессия повышенного уровня CETP в плазме посредством внутривенной инъекции антисмысловых олигонуклеотидов против мРНК CETP приводит к ослаблению атеросклероза у кроликов, в пищу которых добавляют холестерин (Sugano M., et al: J. of Biol. Chem. (1998) 273: 5033-5036). Важно, что люди с дефицитом CETP в плазме, обусловленным генетической мутацией, обладают в значительной мере повышенными уровнями HDL-холестерина и аполипопротеина A-I, главного апопротеинового компонента HDL, в плазме. Вдобавок к этому, большинство из них демонстрируют в значительной мере сниженный уровень LDL-холестерина и аполипопротеина B (главного аполипопротеинового компонента LDL) в плазме (Inazu, A., Brown, M.L., Hesler, C.B., et al.: N. Engl. J. Med. (1990) 323: 1234-1238).

При наличии негативной корреляции между уровнями HDL-холестерина и HDL-ассоциированных липопротеинов и позитивной корреляции между триглицеридами, LDL-холестерином и ассоциированными с ними аполипопротеинами в крови с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний сосудов головного мозга и периферических сосудов соединения формулы I по изобретению, их пролекарства и соли таких соединений и пролекарств в силу их фармакологического действия полезны для предупреждения, подавления и/или регрессии атеросклероза и связанных с ним болезненных состояний. Эти состояния включают в себя сердечно-сосудистые расстройства (например стенокардию, сердечную ишемию и ин-

фаркт миокарда), осложнения в результате терапии сердечно-сосудистых заболеваний (например реперфузионное поражение и ангиопластический рестеноз), гипертензию, удар и атеросклероз, связанный с трансплантацией органов.

Поскольку благотворное действие в большой степени связано с повышенными уровнями HDL, агент, который ингибирует активность CETP у людей, благодаря его способности к повышению уровня HDL также представляется ценным для терапии ряда других заболеваний.

Так, в силу наличия у соединений формулы I по данному изобретению, их пролекарств и солей таких соединений и пролекарств способности к изменению липопротеинового состава посредством ингибирования переноса эфиров холестерина, они используются при лечении сосудистых осложнений, связанных с диабетом. Гиперлипидемия присутствует у большинства пациентов с сахарным диабетом (Howard, B.V. 1987. *J. Lipid Res.* 28, 613). Даже при наличии нормального уровня липидов у пациентов с диабетом имеется значительный риск сердечно-сосудистого заболевания (Kannel, W.B. and McGee, D.L. 1979. *Diabetes Care* 2, 120). Известно, что опосредованный CETP перенос холестеринных эфиров необычайно усилен как при инсулинзависимой (Bagdade, J.D., Subbaiah, P.V. and Ritter, M.C. 1991, *Eur. J. Clin. Invest.* 21, 161), так и при инсулиннезависимой формах диабета (Bagdade J.D., Ritter, M.C., Lane J. and Sabbaiah P.V. 1993, *Atherosclerosis* 104, 69). Предполагают, что необычайное усиление переноса холестерина приводит к изменениям липопротеинового состава, в особенности для VLDL и LDL, которые являются более атерогенными (Bagdade, J.D., Wagner, J.D., Rudel, L.L. and Clarkson, T.B. 1995, *J. Lipid Res.* 36, 759). Такие изменения не обязательно могут быть обнаружены во время рутинного скрининга липидов. Таким образом, настоящее изобретение будет полезно с точки зрения снижения риска сосудистых осложнений, являющихся результатом диабета.

Описанные агенты полезны при лечении ожирения. Как у людей (Radeau, T., Lau, P., Robb, M., McDonnell, M., Ailhaud, G. and McPherson, R., 1995, *Journal of Lipid Research*. 36 (12): 2552-61), так и у приматов кроме человека (Quinet, E., Tali, A., Ramakrishnan, R. and Rudel, L., 1991, *Journal of Clinical Investigation*. 87 (5): 1559-66) мРНК для CETP экспрессируется в высоких уровнях в жировой ткани. Уровень матричной РНК в жировой ткани повышается при приеме жирной пищи (Martin, L.J., Connelly, P.W., Nancoo, D., Wood, N., Zhang, Z.J., Maguire, G., Quinet, E., Tall, A.R., Marcel, Y.L. and McPherson, R., 1993, *Journal of Lipid Research*. 34 (3): 437-46), она транслируется в функциональный белок переноса и через его секрецию вносит значительный вклад в уровень CETP в плаз-

ме. В адипоцитах человека основная масса холестерина обеспечивается за счет LDL и HDL плазмы (Fong, B.S. and Angel, A., 1989, *Biochemica et Biophysica Acta*. 1004 (1): 53-60). Захват HDL-холестеринного эфира зависит в основном от CETP (Benoist, F., Lau, P., McDonnell, M., Doelle, H., Milne, R., and McPherson, R., 1997. *Journal of Biological Chemistry*. 272 (38): 23572-7). Способность CETP стимулировать HDL-холестеринный захват, ассоциированная с усиленным связыванием HDL с адипоцитами у тучных пациентов (Jimenez, J.G., Fong, B., Julien, P., Despres, J.P., Rotstein, L. and Angel, A., 1989. *International Journal of Obesity*. 13 (5): 699-709), позволяет предположить, что роль CETP заключается не только в генерации фенотипа низкого HDL у этих пациентов, но и в развитии ожирения самого по себе в результате стимуляции накопления холестерина. Ингибиторы активности CETP, которые блокируют этот процесс, служат, ввиду этого, полезными вспомогательными средствами для диетотерапии, вызывая снижение веса.

Ингибиторы CETP полезны при лечении воспаления, вызванного грамотрицательным сепсисом, и септического шока. Например, системная токсичность при грамотрицательном сепсисе большей частью обусловлена эндотоксином, липополисахаридом (LPS), высвобождающимся с внешней поверхности бактерий, который вызывает обширный воспалительный ответ. Липополисахарид может образовывать комплексы с липопротеинами (Ulevitch, R.J., Johhston, A.R., and Weinstein, D.B., 1981. *J. Clin. Invest.* 67, 827-37). В исследованиях *in vitro* было показано, что связывание LPS с HDL существенно снижает продуцирование и высвобождение медиаторов воспаления (Ulevitch, R.J., Johhston, A.R., 1978. *J. Clin. Invest.* 62, 1313-24). Исследования *in vivo* показывают, что трансгенные мыши, экспрессирующие apo-AI человека и повышенные уровни HDL, защищены от септического шока (Levine, D.M., Parker, T.S., Donnelly, T.M., Walsh, A.M., and Rubin, A.L. 1993. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 12040-44). Важно, что введение восстановленного HDL людям с признаками наличия эндотоксина приводит к снижению воспалительного ответа (Pajkrt, D., Doran, J.E., Koster, F., Lerch, P.G., Arnet, B., van der Poll, T., ten Cate, J.W., and van Deventer, S.J.H. 1996. *J. Exp. Med.* 184, 1601-08). Ингибиторы CETP, благодаря тому, что они повышают уровни HDL, ослабляют развитие воспаления и септического шока.

Полезность соединений формулы I по данному изобретению, их пролекарств и солей таких соединений и пролекарств в качестве медицинских агентов при лечении описанных выше заболеваний/состояний у млекопитающих (например людей, мужчин или женщин) демонстрируется по активности соединений по данному изобретению в традиционных анализах и опи-

санном ниже анализе *in vivo*. Анализ *in vivo* (с соответствующими модификациями, доступными специалистам) может быть использован для определения активности других агентов, регулирующих содержание липидов и триглицеридов, равно как и соединений по данному изобретению. Комбинационный протокол, описанный ниже, полезен для демонстрации выгоды комбинаций описанных здесь агентов, регулирующих содержание липидов и триглицеридов (например соединений по данному изобретению). Кроме этого, такие анализы предусматривают способы, с помощью которых активности соединений формулы I по данному изобретению, их пролекарств и солей таких соединений и пролекарств (или других описанных здесь агентов) можно сравнивать между собой и с активностями других известных соединений. Результаты этих сравнений полезны для определения уровней доз для млекопитающих, включая людей, при лечении таких заболеваний.

Следующие далее протоколы несомненно могут быть модифицированы специалистом.

Гиперальфахолестеринемическая активность соединений формулы I может быть определена путем оценки влияния этих соединений на действие белка переноса холестерилэфиров в результате измерения относительной скорости переноса меченых радиоактивными изотопами липидов между липопротеиновыми фракциями, по существу как ранее описано Мортонем (Morton) в *J. Biol. Chem.* 256, 11992, 1981 и Диасом (Dias) в *Clin. Chem.* 34, 2322, 1988.

Анализ на CETP *in vitro*

Следующий далее материал представляет собой краткое описание анализа на перенос холестерилэфиров в плазме человека (*in vitro*) и плазме животного (*ex vivo*). Активность CETP в присутствии или в отсутствие лекарства анализируют путем определения переноса ^3H -меченого холестерилолеата (CO) с экзогенного меченого HDL на не-HDL липопротеиновую фракцию в плазме человека, либо с ^3H -меченого LDL на фракцию HDL в плазме трансгенной мыши. Меченые субстраты липопротеинов человека готовят аналогично способу, описанному Мортонем, в котором используют активность эндогенного CETP в плазме для переноса ^3H -CO с фосфолипидных липосом на все липопротеиновые фракции плазмы. Далее выделяют ^3H -меченые LDL и HDL путем последовательного ультрацентрифугирования при показателях плотности 1,019-1,063 и 1,10-1,21 г/мл, соответственно. Для анализа на активность ^3H -меченый липопротеин добавляют к плазме в концентрации 10-25 нмоль CO/мл и образцы инкубируют при 37°C в течение 2,5-3 ч. Не-HDL липопротеины затем осаждают, добавляя равный объем 20%-ного (в/о) полиэтиленгликоля 8000 (по Диасу). Образцы центрифугируют в течение 20 мин при 750 г и с помощью жидкостного сцин-

тилляционного счетчика определяют радиоактивность в содержащем HDL супернатанте. Введение различных количеств соединений по данному изобретению в виде раствора в диметилсульфоксиде в плазму человека перед добавлением меченного радиоактивным изотопом холестерилолеата и сравнение относительных количеств перенесенной радиоактивной метки позволяет определить относительные активности ингибиторов переноса холестерилового эфира.

Анализ на CETP *in vivo*

Активность соединений по данному изобретению *in vivo* может быть определена исходя из количества агента, которое необходимо ввести относительно контроля, для того, чтобы осуществить 50%-ное ингибирование активности, отвечающей за перенос холестерилового эфира в различных временных точках *ex vivo*, или для того, чтобы повысить уровень HDL-холестерина на заданное количество процентов у содержащих CETP видов животных. Для оценки соединений *in vivo* могут быть использованы трансгенные мыши, экспрессирующие как CETP человека, так и аполипопротеин AI человека (Charles River, Boston, MA). Соединения, которые требуется протестировать, вводят путем кормления через желудочный зонд в эмульсионном носителе, содержащем оливковое масло и таурохолат натрия. Перед дозированием у мышей ретроглазнично производят отборы крови. В различные моменты времени после дозирования в интервале от 4 до 24 ч животных умерщвляют, посредством сердечной пункции отбирают кровь и измеряют относящиеся к липидам параметры, включая общий холестерин, HDL- и LDL-холестерин и триглицериды. Активность CETP определяют способом, аналогичным описанному выше, за исключением того, что в качестве донорного источника вместо HDL используют содержащие ^3H -холестерилолеат LDL. Величины, полученные для липидов и активности переноса, сравнивают с соответствующими величинами, полученными до дозирования и/или с величинами, полученными для мышей, которым вводят только носитель.

Анализ липидов плазмы

Активность соединений по изобретению также может быть продемонстрирована посредством определения количества агента, необходимого для изменения уровней липидов в плазме, например уровней HDL-холестерина, LDL-холестерина, VLDL-холестерина и триглицеридов, у некоторых видов млекопитающих, например игрунок, активность CETP и профиль липопротеинов плазмы которых похожи на таковые у людей (Crook et al. *Arteriosclerosis* 10, 625, 1990). Взрослых игрунок распределяют на подвергаемые лечению группы таким образом, что каждая группа характеризуется близкими значениями «среднее \pm стандартное отклоне-

ние» для концентраций общего, HDL- или LDL-холестерина в плазме. После распределения на группы игрункам ежедневно на протяжении от одного до восьми дней вводят дозу соединения в виде добавки к корму или с помощью внутрижелудочной интубации. Контрольные игрушки получают только дозы носителя. Значения общего, LDL-, VLDL- и HDL-холестерина могут быть определены в любой момент времени в ходе исследования путем отбора крови из находящейся впереди локтя вены, разделения липопротеинов плазмы на их индивидуальные подклассы с помощью центрифугирования в градиенте плотности и измерения концентрации холестерина, как описано ранее (Crook et al. *Arteriosclerosis* 10, 625, 1990).

Анализ на атеросклероз in vivo

Антиатеросклеротическое влияние данных соединений может быть установлено по количеству соединения, необходимого для уменьшения отложения липидов в аорте кролика. Самцам новозеландских белых кроликов в течение 4 дней дают корм, содержащий 0,2 % холестерина и 10 % кокосового масла (прием пищи один раз в день). У кроликов отбирают кровь из маргинальной ушной вены и в этих образцах определяют общий холестерин плазмы. Далее кроликов распределяют на подвергаемые лечению группы таким образом, что каждая группа характеризуется близкими значениями «среднее \pm стандартное отклонение» для концентраций общего холестерина в плазме, HDL-холестерина, триглицеридов и/или активности белка переноса холестерилвых эфиров. После распределения на группы кроликам ежедневно вводят дозу соединения в виде добавки к корму или в виде небольшого кусочка в смеси с медом в желатиновой основе. Контрольные кролики получают только дозы носителя, находящиеся в пище или в желатиновом кусочке. Скармливание корма с холестерином и кокосовым маслом продолжается вместе с введением исследуемого соединения. Величины, характеризующие холестерин в плазме, и активность белка переноса холестерилвых эфиров могут быть определены в любой момент времени в течение исследования путем отбора крови из маргинальной ушной вены. Через 3-5 месяцев кроликов умерщвляют и из грудной дуги удаляют аорту до разветвления подвздошных артерий. Аорту очищают от адвентициальной оболочки, разрезают продольно и далее окрашивают с помощью Судана IV как описано Holman et. al. (*Lab. Invest.* 1958, 7, 42-47). Процент окрашенной площади поверхности количественно определяют с помощью денситометрии, используя Optimas Image Analyzing System (Image Processing Systems). Уменьшение отложения липидов устанавливают по уменьшению процента окрашенной площади поверхности в группе, получавшей соединение (по изобретению), в сравнении с контрольными кроликами.

Протокол на антиожирение

Способность ингибиторов CETP вызывать потерю веса может быть оценена на пациентах с ожирением с индексом массы тела (BMI) ≥ 30 кг/м². Вводят дозы ингибитора, достаточные для того, чтобы увеличить уровни HDL-холестерина $\geq 25\%$. В течение 3-6 месячных исследований следят за BMI и распределением жира на теле, определяемого как отношение размеров талии (W) к размерам бедер (H) и обозначаемого WHR, и результаты подвергнутых лечению групп сравнивают с результатами групп, получавших плацебо.

Анализ на сепсис in vivo

Исследования in vivo показывают, что трансгенные мыши, экспрессирующие apo-AI человека и повышенные уровни HDL, защищены от септического шока. Таким образом, способность ингибиторов CETP защищать от септического шока может быть продемонстрирована у трансгенных мышей, экспрессирующих трансгены как apo-AI человека, так и CETP человека (Levine, D.M., Parker, T.S., Donnelly, T.M., Walsh, A.M and Rubin, A.L, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90, 12040-44). LPS из E.coli в дозе 30 мг/кг вводят путем внутрибрюшинной инъекции животным, которым был введен ингибитор CETP, в дозе приводящей к повышению уровня HDL. Число выживших мышей определяют в продолжение до 48 ч после инъекции LPS и сравнивают с таковым для мышей, получавших только носитель (минус ингибитор CETP).

Введение соединений по изобретению может осуществляться посредством любого способа, который доставляет соединение по изобретению системно и/или местно. Эти способы включают в себя пероральные пути, парентеральные, интрадуоденальные пути и так далее. Обычно соединения по изобретению вводят перорально, но может быть использовано парентеральное (например внутривенное, внутримышечное, подкожное или интрамедуллярное) введение, например в том случае, когда пероральное введение является непригодным для мишени или когда пациент не способен проглотить лекарство.

Обычно используется такое количество соединения по изобретению, которое будет достаточным для достижения желаемого терапевтического эффекта (например повышения HDL).

Обычно эффективная дозировка соединений формулы I по изобретению, их пролекарств и солей таких соединений и пролекарств лежит в интервале от 0,01 до 10 мг/кг/день, предпочтительно от 0,1 до 5 мг/кг/день.

Используется такая дозировка комбинированных фармацевтических агентов, применяемых в сочетании с ингибиторами CETP, которая является эффективной для показания, подвергнутого лечению.

Например, обычно эффективная дозировка ингибиторов НМГ-СоА-редуктазы лежит в интервале от 0,01 до 100 мг/кг/день. Обычно эффективная дозировка ингибиторов секреции МТР/Аро В лежит в интервале от 0,01 до 100 мг/кг/день.

Соединения по настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений по данному изобретению вместе с фармацевтически приемлемым растворителем, разбавителем или носителем. Так, соединения по данному изобретению могут быть введены по отдельности или вместе в любой традиционной пероральной, парентеральной, ректальной или трансдермальной лекарственной форме.

Фармацевтическая композиция для перорального введения может быть взята в форме растворов, суспензий, таблеток, пилюль, капсул, порошков и им подобным. Используются таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как натрия цитрат, кальция карбонат и кальция фосфат, вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, и предпочтительно картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, и некоторые комплексные силикаты, вместе со связывающими агентами, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и аравийская камедь. Вдобавок, часто очень полезными для таблетирования являются смазывающие вещества, такие как магния стеарат, натрия лаурилсульфат и тальк. Кроме того, твердые композиции подобного типа используются как наполнители в мягких и твердых заполняемых желатиновых капсулах; в этой связи предпочтительные материалы также включают в себя лактозу или молочный сахар, равно как и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Предпочтительным препаратом является раствор или суспензия в масле, например в оливковом масле, Miglyol™ или Carpol™, в мягкой желатиновой капсуле. Если целесообразно, могут быть добавлены антиоксиданты для предупреждения распада по прошествии длительного периода времени. Если для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, то соединения по данному изобретению могут быть скомбинированы с различными подсластителями, корригентами, красителями, эмульгирующими агентами и/или суспендирующими агентами, равно как и с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различные подобные комбинации.

Для парентерального введения могут быть использованы растворы в кунжутном и арахисовом масле или в водном пропиленгликоле, равно как и стерильные водные растворы соответствующих водорастворимых солей. Такие водные растворы могут быть подходящим образом забуферены, если необходимо, а сначала с помощью достаточного количества физиологического раствора или глюкозы жидкий разбави-

тель приводят в изотоничное состояние. Эти водные растворы особенно подходят для внутривенных, внутримышечных, подкожных и внутривенных инъекций. Все используемые для этого стерильные водные среды легко получаются с помощью стандартных методик, хорошо известных специалистам.

Для трансдермального (например местного) введения готовят разбавленные стерильные водные или частично водные растворы (обычно в концентрации от приблизительно 0,1% до 5%), во всем остальном подобные вышеприведенным парентеральным растворам.

Специалистам известны или будут ясны в свете данного описания способы получения различных фармацевтических композиций с определенным количеством активного ингредиента. Способы получения фармацевтических композиций смотри, например в Remington's Pharmaceutical Science. Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать 0,1-95% соединения(й) по данному изобретению, предпочтительно 1-70%. В любом случае композиция или препарат, которые должны быть введены, будут содержать соединение(я) по изобретению в количестве, эффективном для лечения заболевания/состояния у субъекта, подвергаемого лечению, например атеросклероза.

Поскольку настоящее изобретение имеет аспект, который относится к лечению комбинацией активных ингредиентов, которые могут быть введены по отдельности, описанных здесь заболеваний/состояний, данное изобретение также относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение формулы I, его пролекарство или соль такого соединения либо пролекарства и второе соединение, которое описано выше. Набор содержит средства для размещения в них отдельных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Обычно набор содержит инструкции по введению отдельных компонентов. Форма набора особенно выгодна в тех случаях, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в различных лекарственных формах (например, пероральной и парентеральной), вводят с различными интервалами дозирования или в тех случаях, когда согласно предписанию врача желательно титрование индивидуальных компонентов комбинации.

Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной отрасли промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм (таблеток, капсул и тому подобным). Блистерные упаковки обычно состоят из листа сравнительно плотного материа-

ла, покрытого тонкой пленкой предпочтительно из прозрачного пластика. В процессе упаковки в пластиковой пленке формируют углубления. Углубления имеют размер и форму таблеток или капсул, которые будут упакованы. Затем таблетки или капсулы размещаются в углублениях, и лист сравнительно плотного материала герметизируют с пластиковой пленкой по лицевой стороне пленки в направлении, противоположном тому, в котором были сформированы углубления. В результате таблетки или капсулы оказываются герметично закрытыми в углублениях между пластиковой пленкой и листом. Предпочтительно, когда прочность листа такова, чтобы таблетки или капсулы можно было удалить из блистерной упаковки вручную путем надавливания на углубления, посредством чего в листе на месте углубления образуется отверстие. Затем таблетка или капсула может быть удалена через упомянутое отверстие.

Может быть желательно снабдить набор памятки, например в виде чисел, расположенных рядом с таблетками или капсулами, посредством чего числа будут соответствовать дням схемы приема, согласно которой определенная таким образом лекарственная форма должна приниматься внутрь. Другим примером такой памятки является календарь, напечатанный на карточке, например следующим образом «Первая неделя, понедельник, вторник, ... и т.д. ... Вторая неделя, понедельник, вторник, ... » и т.д. Другие разновидности памяток также очевидны. «Суточная доза» может представлять собой отдельную таблетку или капсулу либо на данный день нужно брать несколько таблеток или капсул. Кроме того, суточная доза соединения формулы I может состоять из одной таблетки или капсулы, в то время как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул и наоборот. Памятка должна отразить это.

Согласно еще одному специфическому воплощению изобретения предложен дозатор, разработанный для дозирования суточных доз по одной за один прием в порядке их предполагаемого применения. Предпочтительно, чтобы дозатор был оборудован памяткой, чтобы в дальнейшем облегчить согласованность со схемой приема. Примером такой памятки является механический счетчик, указывающий число суточных доз, которые были дозированы. Другим примером такой памятки является микрокристаллическое запоминающее устройство с батарейным питанием вместе с системой считывания на жидких кристаллах или слышимым сигналом напоминания, который, например, оглашает дату принятия последней суточной дозы и/или напоминает, когда должна быть принята следующая доза.

Соединения по данному изобретению, либо сами по себе, либо в комбинации друг с другом или с другими соединениями, обычно вводят в виде удоб-

ного препарата. Следующие примеры препаратов даются только для пояснения и не предполагаются для ограничения объема настоящего изобретения.

В следующих далее препаратах «активный ингредиент» означает соединение по данному изобретению.

Препарат 1. Желатиновые капсулы.

Твердые желатиновые капсулы получают следующим образом:

Ингредиент	Количество (мг/капсула)
Активный ингредиент	0,25-100
Крахмал, NF	0-650
Крахмальный текучий порошок	0-50
Силиконовая жидкость 350 cSt	0-15

Препарат в форме таблеток получают, используя нижеуказанные ингредиенты.

Препарат 2. Таблетки.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	0,25-100
Целлюлоза микрокристаллическая	200-650
Диоксид кремния, тонкодисперсный	10-650
Стеариновая кислота	5-15

Компоненты смешивают и прессуют для формирования таблеток. Альтернативно таблетки, содержащие по 0,25-100 мг активных ингредиентов, изготавливают следующим образом:

Препарат 3. Таблетки.

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	0,25-100
Крахмал	45
Целлюлоза микрокристаллическая	35
Поливинилпирролидон (в виде 10%-ного раствора в воде)	4
Карбоксиметилцеллюлозы натриевая соль	4,5
Магния стеарат	0,5
Тальк	1

Активные ингредиенты, крахмал и целлюлозу просеивают через сито № 45 меш U.S. и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона смешивают с полученными порошками, которые затем просеивают через сито № 14 меш США. Изготовленные таким образом гранулы высушивают при 50-60°C и просеивают через сито № 18 меш U.S. Затем карбоксиметилкрахмала натриевую соль, стеарат магния и тальк, просеянные предварительно через сито № 60 U.S., добавляют к гранулам и после смешивания прессуют на таблеточной машине для получения таблеток.

Суспензии, содержащие каждая по 0,25-100 мг активного ингредиента в дозе 5 мл, готовят следующим образом:

Препарат 4. Суспензии.

Ингредиент	Количество (мг/5 мл)
Активный ингредиент	0,25-100мг
Карбоксиметилцеллюлозы натриевая соль	50мг
Сироп	1,25 мг
Бензойной кислоты раствор	0,10мл
Корригент	Сколько нужно
Краситель	Сколько нужно
Вода очищенная до	5 мл

Активный ингредиент просеивают через сито № 45 U.S. и смешивают с Карбоксиметилцеллюлозы натриевой солью и сиропом до обра-

зования однородной пасты. Раствор бензойной кислоты, корригент и краситель разбавляют некоторым количеством воды и добавляют при перемешивании. Затем добавляют достаточное для получения требуемого объема количество воды.

Готовят содержащий следующие ингредиенты аэрозольный раствор:

Препарат 5. Аэрозоль.

Ингредиент	Количество (мас. %)
Активный ингредиент	0,25
Этанол	25,75
Пропеллент 22 (хлордифторметан)	70,00

Активный ингредиент смешивают с этанолом, смесь добавляют к части пропеллента 22, охлажденного до 30°C, и переносят в заполняющее устройство. Требуемое количество далее подают в контейнер из нержавеющей стали и разбавляют оставшимся пропеллентом. Затем на контейнер устанавливаются клапанные устройства.

Суппозитории получают следующим образом.

Препарат 6. Суппозитории

Ингредиент	Количество (мг/суппозиторий)
Активный ингредиент	250
Глицериды насыщенных жирных кислот	2000

Активный ингредиент просеивают через сито № 60 меш U.S. и суспендируют в глицеридах насыщенных жирных кислот, предварительно расплавленных с использованием минимально необходимого нагревания. Затем смесь выливают в форму для суппозитория номинальной вместимостью 2 г и позволяют охладиться.

Внутривенный препарат получают следующим образом.

Препарат 7. Внутривенный раствор.

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент, растворенный в 1%-ном этаноле	20мг
Эмульсия Intralipid™	1000 мл

Раствор вышеупомянутых ингредиентов вводят внутривенно пациенту со скоростью приблизительно 1 мл за минуту.

Мягкие желатиновые капсулы получают, используя следующие компоненты:

Препарат 8. Мягкие желатиновые капсулы с масляным препаратом.

Ингредиент	Количество (мг/капсула)
Активный ингредиент	10-500
Оливковое масло или масло Miglyol™	500-1000

Вышеупомянутый активный ингредиент может также представлять собой комбинацию агентов.

Общие экспериментальные методики

ЯМР-спектры регистрируют на Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California), Bruker AM-300 спектрометре (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) или Varian Unity 400 при приблизительно 23°C и 300 МГц для протона и 75,4 МГц для ядер углерода. Химические сдвиги вы-

ражают в миллионных долях по нисходящей от триметилсилана. Формы пиков обозначают следующим образом: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; bs = уширенный синглет. Резонансы, обозначенные как взаимозаменяемые, не появляются в отдельном ЯМР-эксперименте, в котором образец взбалтывают с несколькими каплями D₂O в том же самом растворителе. Масс-спектры с химической ионизацией при атмосферном давлении (APCI) получают на спектрометре Fisons Platform II. Масс-спектры с химической ионизацией получают на приборе Hewlett-Packard 5989 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (аммиак-ионизация, PBMS). В тех случаях, когда приведена интенсивность хлор- или бромсодержащих ионов, наблюдается ожидаемое соотношение интенсивностей (приблизительно 3:1 для ³⁵Cl/³⁷Cl-содержащих ионов и 1:1 для ⁷⁹Br/⁸¹Br-содержащих ионов) и приведена интенсивность только для иона с более низкой массой.

Колоночную хроматографию проводят или на Baker Silica Gel (40 мкм) (J.T. Baker, Phillipsburg, N.J.) или на Silica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown, N.J.) в стеклянных колонках при низком давлении азота. Радиальную хроматографию проводят, используя Chromatron (модель 7924T, Harrison Research). Если не оговорено особо, применяемые реагенты получают из коммерческих источников. Диметилформамид, 2-пропанол, тетрагидрофуран и дихлорметан, используемые в качестве растворителей для проведения реакций, имеют классификацию «безводный» и поставляются Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin). Микроанализы выполняют в микроаналитической лаборатории фирмы Schwarzkopf, Woodside, NY. Термины «концентрированный» и «упаренный» относятся к удалению растворителя при давлении, создаваемом водоструйным насосом, на ротационном испарителе с температурой бани менее чем 45°C. Реакции, проводимые при «0-20°C» или «0-25°C», проводят с начальным охлаждением реакционного сосуда в изолированной ледяной бане, которую оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение нескольких часов. Аббревиатуры «мин» и «ч» означают «минуты» и «часы», соответственно.

Примеры

Пример 1. цис-4-Бензилоксикарбонил-амино-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты бутиловый эфир.

3,4-Диметоксианилин (7,5 г; 49,0 ммоль), н-бутилглиоксилат (6,5 г; 49,0 ммоль) и безводный сульфат натрия (20 г) перемешивают в безводном дихлорметане (100 мл) при комнатной температуре. Через 90 мин отфильтровывают сульфат натрия и к фильтрату добавляют О-бензил-N-винилкарбамат (5,0 г; 28,2 ммоль) с последующим добавлением диэтилэфира трифторида бора (1,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч

реакционную смесь концентрируют и неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле, используя смесь 25% этилацетат/гексаны в качестве элюента, получая 7,0 г указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.95 (t, 3H); 1.4 (m, 2H); 1.6 (m, 2H); 2.3 (m, 1H); 2.5 (m, 1H); 3.8 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 5.2 (q, 2H); 6.2 (s, 1H); 6.6 (s, 1H); 7.4 (m, 5H).

Пример 2. цис-4-Бензилоксикарбониламино-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бутиловый эфир 1-этиловый эфир.

К раствору цис-4-бензилоксикарбониламино-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты бутилового эфира (пример 1) (3,0 г; 6,8 ммоль) в безводном дихлорметане (100 мл) добавляют пиридин (1,34 г; 16,9 ммоль). Смесь охлаждают до 0°C и медленно добавляют этилхлорформиат (1,47 г; 13,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь дважды промывают 2н. HCl , органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют *in vacuo*. Очистка хроматографией на силикагеле с использованием смеси 20% этилацетат/гексаны в качестве элюента позволяет получить указанное в заголовке соединение (3,1 г). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.85 (t, 3H); 1.3 (m, 5H); 1.5 (m, 2H); 3.7 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.65 (s, 1H); 7.4 (m, 6H).

Пример 3. цис-4-Амино-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бутиловый эфир 1-этиловый эфир.

цис-4-Бензилоксикарбониламино-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бутиловый эфир 1-этиловый эфир (пример 2) (800 мг), 10%-ный палладий на углеороде (800 мг) и смесь этанол-циклогексен (2:1; 60 мл) нагревают до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через Celite^R и концентрируют *in vacuo*. Очистка хроматографией на силикагеле с использованием смеси 5% метанол/этилацетат позволяет получить указанное в заголовке соединение (500 мг). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.9 (t, 3H); 1.4 (m, 5H); 2.5 (m, 1H); 3.9 (d, 6H); 6.9 (s, 1H); 7.2 (s, 1H).

Пример 4. цис-4-(3,5-бис-Трифторметилбензиламино)-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бутиловый эфир 1-этиловый эфир.

К раствору 4-амино-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бутилового эфира 1-этилового эфира (пример 3) (500 мг; 1,30 ммоль) в безводном дихлорэтано (30 мл) добавляют уксусную кислоту (79 мг; 1,30 ммоль) с последующим добавлением 3,5-бис(трифторметил)бензальдегида (318 мг; 1,30 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (418

мг; 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Далее реакционную смесь разбавляют хлороформом и промывают 1н. NaOH . Органический слой отделяют, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют *in vacuo*, что позволяет получить указанное в заголовке неочищенное соединение (приблизительно 500 мг), которое непосредственно используют в примере 5.

Пример 5. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бутиловый эфир 1-этиловый эфир.

цис-4-(3,5-бис-Трифторметилбензиламино)-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бутиловый эфир 1-этиловый эфир (пример 4) (приблизительно 500 мг; 0,83 ммоль) и пиридин (195 мг; 2,5 ммоль) растворяют в безводном дихлорметане (100 мл) и охлаждают до 0°C . Медленно добавляют метилхлорформиат (195 мг; 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Далее реакционную смесь разбавляют хлороформом и промывают 1н. HCl . Органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют *in vacuo*. Очистка хроматографией на силикагеле с использованием смеси 15% этилацетат/гексаны в качестве элюента позволяет получить указанный в заголовке продукт (400 мг). MS m/z 664.2 (M^+);

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.9 (t, 3H); 1.3 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.0 (t, 2H); 6.3 (s, 1H); 7.8 (s, 1H).

Пример 6. транс-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бутиловый эфир 1-этиловый эфир.

транс-4-Амино-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бутиловый эфир 1-этиловый эфир выделяют в качестве минорного компонента при выполнении примера 3 и доводят до желаемого продукта так, как описано в примерах 4 и 5.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.9 (t, 3H); 1.3 (t, 3H); 3.9 (s, 3H); 4.1 (t, 2H); 6.3 (s, 1H); 7.8 (s, 1H).

Пример 7А. Пропилиден-(4-трифторметилфенил)амин.

К раствору 4-трифторметиланилина (3,3 г; 20,5 ммоль) и триэтиламина (8,3 г; 83 ммоль) в 100 мл дихлорметана, охлажденному в бане со смесью лед/вода, медленно добавляют тетрагидрид титана (11,4 мл 1,0 М раствора в дихлорметане; 11,4 ммоль). Через 25 мин медленно добавляют пропиональдегид (1,8 г; 25,6 ммоль) в виде раствора в дихлорметане. По истечении часа, в течение которого производят перемешивание в бане со смесью лед/вода, добавляют водный раствор карбоната калия (при-

близительно 100 мл 1 М раствора). Органическую фазу отделяют, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют *in vacuo*, что позволяет получить указанный в заголовке неочищенный продукт, который используют без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.2 (t, 3H); 2.5 (dq, 2H); 7.05 (d, 2H); 7.56 (d, 2H); 7.84 (t, 1H, $J=4.4$ Гц).

Пример 7Б. цис-(2-Этил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-хиолин-4-ил)карбаминовой кислоты бензиловый эфир.

Неочищенный пропилен-(4-трифторметилфенил)амин из примера 7А и О-бензил-N-винилкарбамат (3,1 г; 17,4 ммоль) объединяют в 200 мл дихлорметана и смесь охлаждают в бане со смесью лед/вода, добавляя диэтилэфират трифторида бора (0,25 г; 1,7 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрируют до объема приблизительно 50 мл и непосредственно очищают хроматографией на силикагеле, используя смесь 50% дихлорметан/гексаны в качестве элюента, что позволяет получить 2,5 г указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.96 (t, 3H); 1.42 (q, 1H); 1.53 (m, 2H); 2.29 (m, 1H); 3.37 (m, 1H); 4.05 (s, 1H); 4.88 (d, 1H); 5.00 (m, 1H); 5.16 (s, 2H); 6.44 (d, 1H); 7.20 (dd, 1H); 7.38 (m, 6H).

Пример 7В. цис-4-Бензилоксикарбонил-амино-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

Раствор цис-(2-этил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)карбаминовой кислоты бензилового эфира (пример 7Б) (37,0 г; 97,9 ммоль) и пиридина (23,2 г; 293,7 ммоль) в дихлорметане (1 л) охлаждают в бане со смесью лед/вода по мере того, как медленно добавляют этилхлорформиат (37,2 г; 342,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь охлаждают в бане со смесью лед/вода, добавляя 1М раствора гидроксида калия для остановки реакции. Органическую фазу дважды промывают 2 М раствором соляной кислоты, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют *in vacuo*, получая неочищенный продукт, который очищают хроматографией на силикагеле, используя смесь 10-15 % этилацетат/гексаны в качестве элюента, что позволяет получить 40 г указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.83 (t, 3H); 1.28 (t, 3H); 1.4-1.6 (m, 3H); 2.53 (m, 1H); 4.23 (m, 2H); 4.47 (m, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.94 (m, 1H); 5.18 (s, 2H); 7.3-7.6 (m, 8H).

Пример 7Г. цис-4-Амино-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

Раствор цис-4-бензилоксикарбониламино-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этилового эфира (пример 7В) (18,0 г; 40 ммоль) в циклогексене и

этаноле (по 150 мл каждого) обрабатывают 10%-ным палладием на углероде (10,0 г; 50 % воды по массе). После нагревания при температуре дефлегмации в течение 1 ч охлажденную смесь фильтруют через Celite[®] и концентрируют *in vacuo*, получая неочищенный продукт, который очищают хроматографией на силикагеле, используя смесь 25-50% этилацетат/гексаны в качестве элюента, что позволяет получить 8,8 г указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.83 (t, 3H); 1.25 (t, 4H); 1.45 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); 2.49 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 4.2 (m, 2H); 4.4 (m, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.69 (s, 1H).

Пример 7Д. цис-4-(3,5-бис-Трифторметилбензиламино)-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

Раствор цис-4-амино-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этилового эфира (пример 7Г) (8,8 г; 27,8 ммоль) последовательно обрабатывают уксусной кислотой (5,0 г; 83,5 ммоль), 3,5-бис-трифторметилбензальдегидом (6,74 г; 27,8 ммоль) с последующей обработкой триацетоксиборгидридом натрия (29,5 г; 139,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч смесь объединяют с 500 мл 1 М гидроксида калия и водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 x 200 мл). Объединенные органические фазы высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют *in vacuo*, получая неочищенный продукт, который очищают хроматографией на силикагеле, используя смесь 5-10% этилацетат/гексаны в качестве элюента, что позволяет получить 13,8 г указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.85 (t, 3H); 1.27 (m, 4H); 1.45 (m, 2H); 1.67 (m, 1H); 2.66 (m, 1H); 3.56 (m, 1H); 4.1-4.3 (m, 4H); 4.42 (m, 1H); 7.49 (d, 1H, $J=8.5$ Гц); 7.52 (d, 1H, $J=8.5$ Гц); 7.76 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.91 (s, 2H).

Пример 7Е. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

Раствор цис-4-(3,5-бис-трифторметилбензиламино)-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этилового эфира (пример 7Д) (2,0 г; 3,7 ммоль) и пиридина (0,58 г; 7,4 ммоль) в 100 мл дихлорметана охлаждают в бане со смесью лед/вода, медленно добавляя метилхлорформиата (0,87 г; 9,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь дважды промывают 2Н. раствором соляной кислоты, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют *in vacuo*, получая неочищенный продукт, который очищают хроматографией на силикагеле, используя смесь 5-10% этилацетат/гексаны в качестве элюента, что позволяет получить 1,8 г

указанного в заголовке продукта. МС m/z 601 ($M^+ + 1$);

1H ЯМР (коалесцирующая смесь конформеров, $CDCl_3$) δ 0.6-0.8 (bm, 3H); 1.2-1.3 (bm, 3H); 1.3-1.5 (bm, 2H); 1.6-1.75 (bm, 1H); 2.1-2.3 (bm, 1H); 3.7-3.9 (bs, 3H); 4.0-4.4 (bm, 4H); 5.0-5.6 (bm, 2H); 7.1 (s, 1H); 7.4-7.6 (bm, 2H); 7.6-7.8 (bm, 3H).

Соединения из примеров 8-91 получают, используя подходящие исходные материалы и следуя реакционным путям, аналогичным описанным в примерах 1-5 или 7A-7E, как целесообразно.

Пример 8. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир МС m/z 628.3 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.85 (s, 1H).

Пример 9. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6,7-дифтор-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 580.2 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 6.8 (t, 1H).

Пример 10. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 626.5 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.75 (s, 3H); 7.1 (s, 1H).

Пример 11. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6,7-диметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 586.3 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 6.7 (s, 1H).

Пример 12. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-пентафторэтил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир МС m/z 662.4 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.7 (s, 3H); 7.1 (s, 1H).

Пример 13. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 642.3 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 6.75 (s, 1H).

Пример 14. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-7-трифторметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 642.3 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.0 (m, 1H).

Пример 15. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 614.5 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H).

Пример 16. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-пропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 328 ($M^+ - 300$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H).

Пример 17. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-втор-бутил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 642.5 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.0 (s, 1H).

Пример 18. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)изопропоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 655 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0.8 (br, 1H); 2.4 (br, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.8 (s, 1H).

Пример 19. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-изобутил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 342 ($M^+ - 300$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0.9 (m, 6H); 1.1 (br, 1H); 2.2 (br, 1H); 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.5-7.9 (m, 5H).

Пример 20. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-изопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир

МС m/z 629.2 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0.7 (d, 3H); 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.6 (br, 2H); 7.8 (m, 3H).

Пример 21. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-изобутил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 328 ($M^+ - 300$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.1 (br, 1H); 2.1 (br, 1H); 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.6 (br, 2H).

Пример 22. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)этоксикарбониламино]-2-изопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 643.3 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0.7 (d, 3H); 0.8 (d, 3H); 2.1 (br, 2H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (br, 2H).

Пример 23. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)изопропоксикарбониламино]-2-изопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 656.3 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0.7 (d, 3H); 0.8 (d, 3H); 1.2 (d, 3H); 1.3 (d, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.6 (br, 2H); 7.8 (s, 2H).

Пример 24. цис-6-Ацетил-4-[(3,5-бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 586.4 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.6 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 7.5-8.0 (m, 6H).

Пример 25. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-метокси-7-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир. МС m/z 642.5 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.3 (t, 3H); 3.8 (s, 6H); 6.5 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.8 (s, 2H); 7.85 (s, 1H).

Пример 26. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-5,6-диметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 572.7 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.3 (t, 3H); 1.7 (d, 3H); 1.8 (d, 3H); 3.9 (d, 3H); 4.3 (m, 2H); 6.9 (d, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.5 (s, 1H).

Пример 27. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6,7-диметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 272.7 ($M^+ - 300$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.3 (t, 3H); 2.3 (d, 6H); 3.8 (s, 3H); 6.6 (s, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.7 (m, 3H).

Пример 28. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-7-трифторметокси-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 642.2 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.4 (s, 1H); 7.8 (s, 1H).

Пример 29. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты 2,2,2-трихлор-1,1-диметил-этиловый эфир.

МС m/z 743.2 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.9 (s, 3H); 2.0 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.8 (s, 1H).

Пример 30. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-метилсульфанил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 604.5 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.2 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.8 (s, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.7 (m, 3H).

Пример 31. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-метансульфонил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 637.5 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.2 (m, 6H); 3.1 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 7.5 (s, 1H).

Пример 32. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)этоксикарбониламино]-2-изобутил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 642.6 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0.9 (d, 6H); 1.1 (br, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.8 (m, 3H).

Пример 33. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-6-хлор-2-циклопропил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 662 ($M^+ + 2$), 679 ($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.03 (s, 1H); 3.81 (s, 3H).

Пример 34. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-6,7-дихлор-2-циклопропил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 627 (M^+), 644 ($M^+ + 17$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.00 (s, 1H); 3.81 (s, 3H).

Пример 35. цис-4-[(3,5-бис-трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-7-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 627 ($M^+ + 1$), 644 ($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.40 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 3.81 (s, 3H).

Пример 36. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-7-хлор-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.18 (s, 1H); 3.81 (s, 3H).

Пример 37. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6,7-бис-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 695 ($M^+ + 1$), 712 ($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H); 3.83 (s, 1H).

Пример 38. цис-4-[(3,5-бис-трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-7-фтор-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 645 ($M^+ + 1$), 662 ($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H); 3.81 (s, 3H).

Пример 39. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)этоксикарбониламино]-6,7-диметокси-2-фенил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 654.6 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.1 (t, 3H); 2.4 (m, 1H); 3.8 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 6.5 (s, 1H); 7.6 (br, 2H); 7.7 (br, 1H).

Пример 40. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)этоксикарбониламино]-6,7-диметокси-2-(4-трифторметилфенил)-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 722.6 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.2 (t, 3H); 3.8 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 6.5 (s, 1H); 7.3 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.7 (br, 2H); 7.8 (br, 1H).

Пример 41. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-6,7-диметокси-2-тиофен-2-ил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 646 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.2 (t, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.4 (s, 1H); 6.9 (m, 2H); 7.1 (m, 2H); 7.5 (br, 1H); 7.6 (br, 1H); 7.8 (br, 1H).

Пример 42. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-6-хлор-2-циклопропил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 594 ($M^+ + 1$); 611 ($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.91 (C5, s, 1H).

Пример 43. цис-4-[(4-Бромтиофен-2-илметил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 576 ($M^+ + 1$); 593 ($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.45-2.50 (m, 1H); 3.86 (s, 3H).

Пример 44. цис-2-Циклопропил-4-(метоксикарбонилтиофен-2-илметиламино)-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 496 (M^+); 514 ($M^+ + 18$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.86 (s, 3H); 7.26 (s, 1H).

Пример 45. цис-2-Циклопропил-4-[(3,5-дихлорбензил)метоксикарбониламино]-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 559 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.40-2.34 (m, 1H); 3.80 (s, 3H).

Пример 46. цис-(Бензилметоксикарбониламино)-2-циклопропил-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 492 ($M^+ + 2$); 509 ($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.30-2.35 (m, 1H); 3.79 (s, 3H).

Пример 47. цис-(3,5-бис-Трифтомметилбензил)-(2-циклопропил-1-трифторацетил-6-трифтомметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-карбаминовой кислоты метиловый эфир.

МС m/z 655 ($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.25 (C5, s, 1H).

Пример 48. цис-2-Циклопропил-4-[(4-изопропенилциклогекс-1-енилметил)метоксикарбониламино]-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 536 ($M^+ + 2$); 553 ($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3H); 7.18 (s, 1H).

Пример 49. цис-4-(Циклогекс-3-енилметилметоксикарбониламино)-2-циклопропил-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 496 ($M^+ + 2$); 513 ($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.73 (s, 3H); 5.68 (bs, 2H).

Пример 50. цис-2-Циклопропил-4-[(6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-илметил)метоксикарбониламино]-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 536 ($M^+ + 2$); 553 ($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3H); 7.16 (s, 1H).

Пример 51. цис-4-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илметилметоксикарбониламино)-2-циклопропил-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир. МС m/z 508 ($M^+ + 2$); 525 ($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.30-1.42 (m, 6H); 3.73 (s, 3H).

Пример 52. цис-4-[(2-Бром-3,5-бис-трифтомметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 706 ($M^+ + 1$); 724 ($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.78 (s, 3H); 7.22 (s, 1H).

Пример 53. цис-4-[(3,5-Бис-трифтомметилбензил)метоксикарбониламино]-2-(2-этоксикарбонилциклопропил)-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 698.6 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.2 (t, 3H); 2.3 (br, 1H); 3.8 (s, 3H); 4.1 (q, 4H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (s, 2H); 7.8 (s, 1H).

Пример 54. цис-4-[(2,4-Бис-трифтомметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 628 ($M^+ + 2$); 645 ($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.78 (s, 3H); 7.20 (s, 1H).

Пример 55. цис-4-[(3,5-бис-Трифтомметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-7-метил-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 642 ($M^+ + 2$); 659 ($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.46 (s, 3H); 3.80 (3H).

Пример 56. цис-4-[(3,5-бис-Трифтомметилбензил)метоксикарбониламино]-2-трет-бутил-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 643 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0.6 (s, 9H); 1.1 (br, 6H); 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (br, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.8 (s, 2H).

Пример 57. цис-4-[(6-Хлор-4-трифтомметилпиридин-2-илметил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 595 ($M^+ + 2$); 612 ($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.78 (s, 3H); 7.15 (s, 1H).

Пример 58. цис-4-[(3,5-бис-Трифтомметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклогексил-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 669.1 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (br, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.8 (s, 2H).

Пример 59. цис-4-[(3,5-бис-Трифтомметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-этилсульфанил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 318 ($M^+ - 300$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.3 (t, 3H); 2.9 (q, 2H); 3.8 (s, 3H); 6.9 (s, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.8 (s, 1H).

Пример 60. цис-2-Циклопропил-4-[(4-меркапто-3,5-бис-трифтомметилбензил)метоксикарбониламино]-6-трифтомметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 657 ($M^+ - 1$); 658 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H); 7.15 (s, 1H).

Пример 61. цис-4-[(3,5-бис-Трифтомметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-

6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропениловый эфир.

МС m/z 625.5 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.0 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H).

Пример 62. цис-4- $\{[2-(3,5\text{-Бис-трифторметилфенил)этил]метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 657 ($M + NH_3^+$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.26 (d, 3H); 1.31 (d, 3H); 7.12 (s, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.65 (s, 2H); 7.76 (s, 1H).

Пример 63. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты пропиловый эфир.

МС m/z 627 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.5-7.8 (m, 5H).

Пример 64. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопропил-2,3,4,6,7,8-гексагидроциклопента[g]хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 584 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 6.8 (s, 1H); 7.3 (s, 1H).

Пример 65. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопропил-6-этансульфинил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.8 (m, 3H); 4.1 (2H); 3.8 (s, 3H); 7.8 (s, 1H).

Пример 66. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопропил-6-этансульфонил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 651.1 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.7 (s, H); 7.5 (s, 1H).

Пример 67. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопропил-2,3,4,6,7,8-гексагидроциклопента[g]хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 298.3 ($M^+ - 300$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.9 (t, 4H); 3.8 (s, 3H); 6.8 (s, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.8 (s, 1H).

Пример 68. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопентил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир МС m/z 655.2 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (br, 2H).

Пример 69. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклобутил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 640.1 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (br, 2H).

Пример 70. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопропил-7-метокси-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 658 ($M^+ + 2$); 675 ($M^+ + 19$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.88 (s, 3H); 3.79 (s, 3H).

Пример 71. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопропил-2,3,4,6,7,8-гексагидроциклопента[g]хинолин-1-карбоновой кислоты 1-этилпропиловый эфир.

МС m/z 326.6 ($M^+ - 300$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 6.8 (s, 1H); 7.3 (s, 1H)

Пример 72. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопропил-2,3,4,6,7,8-гексагидроциклопента[g]хинолин-1-карбоновой кислоты 2,2,2-трифторэтиловый эфир.

МС m/z 338.1 ($M^+ - 300$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.9 (m, 4H); 3.8 (s, 3H); 6.8 (s, 1H).

Пример 73. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопропил-2,3,4,6,7,8-гексагидроциклопента[g]хинолин-1-карбоновой кислоты дициклопропилметилловый эфир.

МС m/z 350.2 ($M^+ - 300$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 6.8 (s, 1H).

Пример 74. цис-(3,5-Бис-Трифторметилбензил)-(2-циклопропил-1-трифторацетил-2,3,4,6,7,8-гексагидро-1Н-циклопента[g]хинолин-4-ил)карбаминовой кислоты метиловый эфир.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 6.9 (br, 1H); 7.8 (br, 2H).

Пример 75. цис-4- $\{[4\text{-Хлор-}3,5\text{-Бис-трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 660 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.81 (s, 3H); 7.12 (s, 1H).

Пример 76. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-изопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (br, 2H).

Пример 77. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-изопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонной кислоты пропиловый эфир.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (br, 2H).

Пример 78. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 613.1 (M^+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H).

Пример 79. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонной кислоты пропиловый эфир МС m/z 314.1 ($M^+ - 300$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H).

Пример 80. цис-4- $\{[3,5\text{-Бис-Трифторметилбензил}]\text{метоксикарбониламино}\}$ -2-изопропил-6-

трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты 2-гидрокси-этиловый эфир.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.0 (br, 3H); 3.8 (s, 5H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (br, 2H).

Пример 81. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклобутил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты пропиловый эфир. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (s, 2H).

Пример 82. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-изопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты 2-метоксиэтиловый эфир.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.3 (m, 4H); 3.6 (m, 4H); 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H).

Пример 83. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклобутил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 326 ($\text{M}^+ - 300$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (br, 2H).

Пример 84. цис-4-[(3,5-Бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты 2-гидроксиэтиловый эфир.

МС m/z 316.1 ($\text{M}^+ - 300$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H).

Пример 85. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-циклобутил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты 2-гидроксиэтиловый эфир.

МС m/z 643.1 ($\text{M}^+ + 2$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.8 (m, 5H); 7.1 (s, 1H); 7.5-7.8 (m, 5H).

Пример 86. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-метоксиметил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.2 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H).

Пример 87. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-метоксиметил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.1 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H).

Пример 88. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2-метоксиметил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты пропиловый эфир.

МС m/z 630.9 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.2 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H).

Пример 89. цис-2-Циклопропил-4-[метоксикарбонил-(4-метил-3,5-бис-трифторметил-бензил)амино]-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир МС m/z 640.8 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.55 (s, 3H); 3.79 (s, 3H).

Пример 90. цис-4-[(2,6-бис-Трифторметил-бифенил-4-илметил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-

хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 703 ($\text{M}^+ + 1$); 705 ($\text{M}^+ + 3$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.15-2.39 (m, 1H); 3.83 (bs, 3H).

Пример 91. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметил-циклогексилметил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

МС m/z 633 ($\text{M}^+ + 1$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.74 (s, 3H); 7.18(s, 1H).

Пример 92. 6,7-Диметокси-2-изопропил-4-оксо-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

4,6,7-Триметоксихиолин (0,3 г; 1,4 ммоль) растворяют в безводном тетрагидрофуране (6 мл). Смесь охлаждают до -78°C и добавляют хлорид изопропилмагния (0,8 мл 2 М раствора в тетрагидрофуране; 1,6 ммоль). Смесь перемешивают при -78°C в течение 10 мин, затем добавляют этилхлорформиат (0,16 мл; 1,6 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи, после чего добавляют 1н. HCl (6 мл). После перемешивания в течение 1 ч тетрагидрофуран удаляют *in vacuo* и оставшуюся водную фазу экстрагируют этилацетатом (3 x 50 мл). Органические фазы объединяют, промывают водой (15 мл), высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют *in vacuo*, получая 0,26 г неочищенного продукта. Очистка хроматографией на силикагеле с использованием смеси 0-40% этилацетат/гексаны в качестве элюента позволяет получить указанный в заголовке продукт (0,23 г; 51 %).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.85 (d, 3H); 0.9 (d, 3H); 1.33 (t, 3H); 1.8 (m, 1H); 2.8 (dd, 1H); 2.93 (dd, 1H); 3.9 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.3 (m, 2H); 4.5 (m, 1H); 7.3 (bs, 1H); 7.37 (s, 1H).

Примеры 93 и 94. цис-4-Бензиламино-6,7-диметокси-2-изопропил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир и транс-4-бензиламино-6,7-диметокси-2-изопропил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

6,7-Диметокси-2-изопропил-4-оксо-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир (пример 92) (0,254 г; 0,79 ммоль) объединяют с триэтиламино (0,75 мл; 5,4 ммоль) и бензиламино (0,17 мл; 1,6 ммоль) в безводном дихлорметане (4 мл). Раствор помещают в водяную баню с комнатной температурой и медленно добавляют тетрахлорид титана (0,8 мл 1М раствора в дихлорметане; 0,8 ммоль). После перемешивания в течение ночи к смеси аккуратно добавляют раствор боргидрида натрия (0,27 г; 7,2 ммоль) в метаноле (6 мл). Через 3 дня смесь подщелачивают с помощью 2н. КОН и экстрагируют этилацетатом (3 x 50 мл), объединенные органические фазы высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентри-

руют in vacuo, что позволяет получить 0,315 г материала. Этот материал очищают хроматографией на силикагеле с элюированием 0-30 % этилацетата в гексанах, что позволяет получить 35 мг указанного в заголовке примера 93 цис-изомера продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.78 (d, 3H); 0.88 (d, 3H); 1.26 (t, 3H); 1.35 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 2.43 (ddd, 1H); 3.57 (dd, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 3.95 (d, 1H); 4.07 (d, 1H); 4.15 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 6.95 (s, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.25-7.45 (m, 5H).

Дальнейшее элюирование колонки с силикагелем 40%-ным этилацетатом в гексанах позволяет получить 130 мг указанного в заголовке примера 94 транс-изомера продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.78 (d, 3H); 0.88 (d, 3H); 1.28 (t, 3H); 1.8 (m, 1H); 2.08 (t, 2H); 3.70-3.85 (m, 3H); 3.87 (s, 6H); 4.10-4.35 (m, 3H); 6.80 (s, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.25-7.45 (m, 5H).

Пример 95. цис-4-(Бензил-метоксикарбониламино)-2-изопропил-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

К раствору цис-4-бензиламино-6,7-диметокси-2-изопропил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этилового эфира (пример 93) (22 мг; 0,05 ммоль) и пиридина (0,50 мл; 6,2 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) добавляют, охлаждая по мере добавления в ледяной бане, метилхлорформиат (0,10 мл; 1,3 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи к реакционной смеси добавляют воду (10 мл) и водный 2Н. КОН (10 мл). Раствор перемешивают в течение 30 мин, затем реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (2 x 10 мл). Органические фазы объединяют, промывают 1Н. HCl (2x10 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют in vacuo, получая 88 мг неочищенного продукта. Очистка хроматографией на силикагеле с использованием смеси 0-40% этилацетат/ гексаны в качестве элюента позволяет получить указанный в заголовке продукт (12 мг; 50%).

МС m/z 471 ($M^+ + 1$), 488 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.6-0.8 (m, 6H); 1.25 (t, 3H); 1.4 (m, 1H); 1.8-2.3 (m, 3H); 3.8 (s, 6H); 3.85 (s, 3H); 4.0-4.3 (m, 5H); 5.1 (m, 1H); 6.96 (C8, bs, 1H); 6.42 (C5, bs, 1H); 7.2-7.4 (m, 5H).

Соединение из примера 96 получают из соединения примера 94 аналогично примеру 95.

Пример 96. транс-4-(Бензилметоксикарбониламино)-2-изопропил-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 471 ($M^+ + 1$); 488 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.86 (C6-OMe, s, 3H); 3.77 (C7-OMe, s, 3H).

Соединения из примеров 97-99 получают, следуя реакционным путям, аналогичным описанным в примерах 92-95.

Пример 97. цис-4-(Бензилэтоксикарбониламино)-2-этил-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 471 ($M^+ + 1$); 488 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.00 (C8, s, 1H); 6.42 (C5, s, 1H); 0.71 (C2-Et, m, 3H).

Пример 98. транс-4-(Бензилэтоксикарбониламино)-2-этил-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 471 ($M^+ + 1$); 488 ($M^+ + 18$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.47 (C5, s, 1H); 0,86 (C2-Et, t, 3H).

Пример 99. цис-2-Аллил-4-[(3,5-бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

МС m/z 605 ($M^+ + \text{H}$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.7 (bs, 1H); 7.5 (bs, 2H); 7.2 (bs, 1H); 6.3 (bs, 1H); 3.6 (s, 3H); 1.35 (t, 3H, J = 7 Гц).

Пример 100А. цис-4-Амино-8-бром-2-циклопропил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

К раствору цис-4-бензилоксикарбониламино-8-бром-2-циклопропил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-хинолина (1,0 г) (полученного из 2-бром-4-трифторметиланилина и циклопропанкарбоксальдегида как в примере 1) в 20 мл дихлорметана в течение 5 мин добавляют 30%-ный HBr в HOAc (10 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 18ч. Реакцию останавливают 1 М раствором K_2CO_3 , слои разделяют и водный слой экстрагируют 50 мл дихлорметана. Объединенные экстракты высушивают (MgSO_4), фильтруют и концентрируют, а остаток подвергают хроматографии (70% EtOAc/гексан), что позволяет получить указанный в заголовке продукт (500 мг). МС m/z 335.9 ($M^+ + 1$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.3 (m, 2H); 0.6 (m, 2H); 1.0 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.6 (s, 1H).

Пример 100Б. цис-4-[(3,5-Бис-трифторметилбензил)амино]-8-бром-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин.

К раствору цис-4-амино-8-бром-2-циклопропил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (пример 100А) (250 мг; 0,75 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл) добавляют уксусную кислоту (112 мг; 1,90 ммоль) с последующим добавлением 3,5-бис(трифторметил)бензальдегида (180 мг; 0,75 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (791 мг; 3,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Далее реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и промывают 1Н. NaOH. Органический слой отделяют, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют in vacuo, что позволяет полу-

чить указанный в заголовке неочищенный продукт (420 мг), который используют без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.3 (m, 2H); 0.6 (m, 2H); 1.0 (m, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.8 (s, 2H); 7.9 (s, 2H).

Пример 100В. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-8-бром-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин.

цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)амино]-8-бром-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин (пример 100Б) (420 мг; 0,75 ммоль) и пиридин (148 мг; 1,88 ммоль) растворяют в безводном дихлорметане (15 мл) и охлаждают до 0°C. В течение 1 мин добавляют метилхлорформиат (142 мг; 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 24 ч. Далее реакционную смесь разбавляют 50 мл дихлорметана и дважды промывают 1н. HCl. Органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют *in vacuo*, что позволяет получить указанный в заголовке продукт (400 мг), который используют без дальнейшей очистки. MS m/z 618.8 (M^+).

Пример 100Г. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-8-бром-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонилхлорид.

Раствор цис-4-[(3,5-бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-8-бром-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолина (пример 100В) (1,0 г) в 50 мл 20%-ного фосгена в толуоле нагревают до температуры дефлегмации в течение 24 ч. Добавляют дополнительное количество смеси фосген/толуол (50 мл) и нагревание продолжают в течение дополнительных 24 ч. Избыток фосгена удаляют путем продувки азотом. Полученный раствор концентрируют, что позволяет получить неочищенный указанный в заголовке продукт, который используют без дальнейшей очистки. MS m/z 681.5 (M^+).

Пример 101. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-8-бром-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

Раствор цис-4-[(3,5-бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-8-бром-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонилхлорида (пример 100Г) (1,5 г) в изопропанолe нагревают до температуры дефлегмации в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают, концентрируют и остаток хроматографируют (5-10% EtOAc/гексан), получая указанный в заголовке продукт (1,0 г).

MS m/z 705.4 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 3H); 7.8 (s, 2H).

Пример 102А. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин.

цис-4-(3,5-бис-Трифторметилбензил)-(2-циклопропил-1-трифторацетил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-4-ил)карбаминной кислоты метиловый эфир (пример 47) (900 мг; 1,41 ммоль) растворяют в 20 мл метанола и 60 мл тетрагидрофурана перед добавлением в раствор гидроксида лития (1,6 мл 1,0 М водного раствора; 1,6 ммоль). Через 2 ч при комнатной температуре добавляют 100 мл воды и смесь экстрагируют этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывают 50 мл солевого раствора, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют *in vacuo*, что позволяет получить указанный в заголовке продукт (740 мг) в виде бесцветного твердого вещества, которое используют без дальнейшей очистки. MS m/z 542 ($\text{M} + 2$) $^+$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,2 (m, 2H); 0.55 (m, 2H); 0.8 (m, 1H).

Пример 102Б. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонилхлорид.

Раствор цис-4-[(3,5-бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолина (пример 102А) (180 мг; 0,33 ммоль) в 2 мл 1,93 М раствора фосгена в толуоле нагревают до температуры дефлегмации в течение 1 ч. Избыток фосгена удаляют путем продувки азотом и полученный раствор концентрируют, получая неочищенный указанный в заголовке продукт (208 мг), который используют без дальнейшей очистки. MS m/z 621 ($\text{M} + 19$) $^+$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.2 (m, 1H); 0.45 (m, 2H); 0.55 (1H), 0.75 (m, 1H).

Пример 102В. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты 2,2,2-трифторэтиловый эфир.

Раствор цис-4-[(3,5-бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбонилхлорида (пример 102Б) (20 мг) в 2,2,2-трифторэтаноле (5 мл) нагревают до температуры дефлегмации. Через 1 ч реакционную смесь охлаждают и концентрируют, остаток хроматографируют (5-10 % EtOAc/гексан), получая указанный в заголовке продукт (22 мг; 77 %).

MS m/z 685 ($\text{M}^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.82 (s, 3H); 7.17 (C5, s, 1H).

Соединения из примеров 103-106 получают, используя соответствующий спирт и следуя реакционным путям, аналогичным описанным в примерах 102А-102В.

Пример 103. цис-4-[(3,5-Бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопро-

пил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты циклопропилметилловый эфир.

МС m/z 640 ($M^+ + 2$); 657 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.81 (s, 3H); 7.14 (C5, s, 1H).

Пример 104. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты бутиловый эфир.

МС m/z 642 ($M^+ + 2$); 659 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.81 (s, 3H); 7.14 (C5, s, 1H).

Пример 105. цис-4-[(3,5-Бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты 2,2-диметилпропиловый эфир.

МС m/z 656 ($M^+ + 2$); 673 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.81 (s, 3H); 7.14 (C5, s, 1H).

Пример 106. цис-4-[(3,5-Бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты пентилловый эфир.

МС m/z 656 ($M^+ + 2$); 673 ($M^+ + 19$); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.81 (s, 3H); 7.14 (C5, s, 1H).

Пример 107А. цис-4-(N-Бензилоксикарбонил-N-трет-бутоксикарбонил)амино-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

К раствору цис-(2-циклопропил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)-карбаминовой кислоты бензилового эфира (4,0 г; 10,3 ммоль) (полученного из 4-трифторметиланилина и циклопропанкарбоксальдегида как в примере 1) в 150 мл безводного тетрагидрофурана добавляют 4-диметиламинопиридин (5,0 г) и ди-трет-бутилдикарбонат (8,96 г; 41 ммоль) и полученный раствор перемешивают в течение 24 ч. Реакционную смесь вливают в 100 мл 2Н. HCl и экстрагируют EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные экстракты высушивают (MgSO_4), фильтруют и концентрируют, получая указанный в заголовке продукт (6,5 г), который используют без дальнейшей очистки. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.4 (s, 9H); 1.5 (s, 9H); 2.35 (m, 1H); 2.55 (m, 1H); 4.0 (q, 1H); 7.3 (s, 5H); 7.5 (m, 3H).

Пример 107Б. цис-4-трет-Бутоксикарбониламино-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

Смесь цис-4-(N-бензилоксикарбонил-N-трет-бутоксикарбонил)амино-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (пример 107 А) (6,5 г) и 10 %-ного Pd/C в 50 мл EtOH и 50 мл циклогексана кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтруют через Celite[®] и концентрируют, получая указанный в заголовке продукт (3,4 г), который используют без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.5 (d, 18H); 1.7 (m, 1H); 2.5 (m, 1H); 4.0 (q, 1H); 7.6 (m, 3H).

Пример 107В. цис-4-Амино-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

К раствору цис-4-трет-бутоксикарбонил-амино-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (пример 107Б) (3,4 г; 7,4 ммоль) в 150 мл дихлорметана порциями добавляют трифторуксусную кислоту (3,4 г) и реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока по данным тонкослойной хроматографии в ней не останется никакого исходного материала. Добавляют небольшое количество 1Н. NaOH, реакционную смесь высушивают (MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Хроматография на силикагеле (от 50 % этилацетат:гексан до 5 % MeOH:дихлорметан) позволяет получить указанный в заголовке продукт (1,0 г). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.5 (s, 9H); 1.7 (m, 1H); 2.5 (m, 1H); 4.1 (q, 1H); 7.6 (m, 3H).

Пример 107Г. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

цис-4-Амино-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (пример 107В) (1,0 г) подвергают восстановительному аминированию (с помощью 3,5-бис(трифторметил)-бензальдегида как в примере 4) и ацилированию (с помощью метилхлорформиата как в примере 5), что позволяет получить 2,4 г указанного в заголовке соединения. МС m/z 640 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.5 (s, 9H); 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.5-8.0 (m, 4H).

Соединения из примеров 108-111 получают из соответствующих исходных материалов, следуя реакционным путям, аналогичным описанным в примерах 107А-107Г.

Пример 108. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметокси-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

МС m/z 657.3 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.8 (s, 3H); 6.8 (t, 1H).

Пример 109. цис-4-[(3,5-Бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

МС m/z 529.1 ($M^+ - \text{CO}_2$ -третBu); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.9 (t, 3H); 1.4 (s, 9H); 8 (s, 3H); 7.4 (s, 1H).

Пример 110. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-изопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.4 (s, 9H); 3.8 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.8 (br, 2H).

Пример 111. цис-4-[(3,5-Бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-циклопропил-2,3,4,6,7,8-гексагидроциклопента[*g*]хинолин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

МС m/z 513.2 (M^+ - CO_2 -третBu); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.1 (t, 2H); 2.9 (m, 4H); 3.8 (s, 3H); 6.8 (s, 1H).

Пример 112А. (3,5-Бис-трифторметилбензил)-(7,8-диметокси-1-оксо-3,3а,4,5-тетрагидро-2-окса-9b-аза-циклопента[*a*]нафталин-5-ил)карбаминовой кислоты метиловый эфир.

К раствору цис-4-[(3,5-бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-6,7-диметокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бутилового эфира 1-этилового эфира (пример 5) (100 мг; 0,15 ммоль) в 8,5 мл метанола при 0°C добавляют боргидрид натрия (57 мг; 1,5 ммоль) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Содержимое реакционной смеси вливают в воду и дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток хроматографируют, используя смесь 80% этилацетат/гексаны, что позволяет получить указанный в заголовке продукт (70 мг).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.8 (br, 1H); 2.4 (br, 1H); 3.6 (s, 3H); 6.5 (br, 1H); 7.6 (br, 2H); 7.9 (s, 1H).

Пример 112Б. цис-(3,5-бис-Трифторметилбензил)-(6,7-диметокси-2-метилсульфанилметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)амин.

К раствору метилового эфира (3,5-бис-трифторметилбензил)-(7,8-диметокси-1-оксо-3,3а,4,5-тетрагидро-2-окса-9b-аза-циклопента[*a*]нафталин-5-ил)карбаминовой кислоты (пример 112А) (700 мг) в диметилформамиде (15 мл) добавляют метилтиолат натрия (105 мг; 1,5 ммоль) и полученный раствор нагревают до 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют воду и смесь дважды экстрагируют этилацетатом. Экстракты высушивают (MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток хроматографируют, используя смесь 25 % этилацетат/гексаны, что позволяет получить указанный в заголовке продукт (120 мг).

Пример 112В. цис-4-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)этоксикарбониламино]-6,7-диметокси-2-метилсульфанилметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

К охлажденному во льду раствору цис-(3,5-бис-трифторметилбензил)-(6,7-диметокси-2-метилсульфанилметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-амина (пример 112Б) (120 мг) и пиридина (0,50 мл) в дихлорметане (30 мл) добавляют этилхлорформат (0,5 мл). Раствор перемешивают при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию останавливают с помощью воды и смесь

дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток хроматографируют, используя смесь 25 % этилацетат/гексаны, что позволяет получить указанный в заголовке продукт (100 мг).

МС m/z 638.3 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.1 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 6.4 (s, 1H); 7.0 (s, 1H).

Пример 113. цис-4-[(3,5-Бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-(2-гидроксиметилциклопропил)-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

К раствору изопропилового эфира цис-[(3,5-бис-трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2-(2-этоксикарбонилциклопропил)-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты (пример 53) (100 мг; 0,14 ммоль) в кипящем метаноле (40 мл) порциями добавляют боргидрид натрия (1,0 г) и полученную смесь нагревают до температуры дефлегмации в течение дополнительных 30 мин. Охлажденную реакционную смесь концентрируют и остаток распределяют между этилацетатом и 2Н. HCl . Водный слой повторно экстрагируют этилацетатом и объединенные экстракты высушивают (MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток хроматографируют, используя смесь 15-20 % этилацетат/гексан, что позволяет получить указанный в заголовке продукт (55 мг). МС m/z 657.2 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.8 (s, 3H); 3.9 (q, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.5 (s, 2H); 7.7 (s, 1H).

Соединения из примеров 114-122 получают в оптически обогащенной форме путем разделения соответствующих указанных рацематов или промежуточных соединений в их синтезах, используя способы, приведенные в описании.

Пример 114. 4(S)-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2(S)-изопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты.

Энантиомер продукта, указанного в заголовке примера 20.

Пример 115. 4(S)-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2(S)-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

Энантиомер продукта, указанного в заголовке примера 10.

Пример 116. 4(S)-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2(S)-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

Энантиомер продукта, указанного в заголовке примера 107Г.

Пример 117. 4(S)-[(3,5-бис-Трифторметилбензил)метоксикарбониламино]-2(S)-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты пропиловый эфир.

Энантиомер продукта, указанного в заголовке примера 63.

Пример 118. 4(S)-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2(R)-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир.

Энантиомер продукта, указанного в заголовке примера 15.

Пример 119. 4(S)-[(3,5-Бис-трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2(S)-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

Энантиомер продукта, указанного в заголовке примера 78.

Пример 120. 4(S)-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2(R)-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир.

Энантиомер продукта, указанного в заголовке примера 7Е.

Пример 121. 4(S)-[(3,5-бис-Трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2(R)-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты пропиловый эфир.

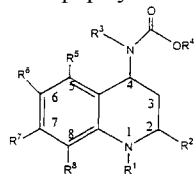
Энантиомер продукта, указанного в заголовке примера 79.

Пример 122. 4(S)-[(3,5-Бис-трифторметил-бензил)метоксикарбониламино]-2(R)-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты 2-гидроксиэтиловый эфир.

Энантиомер соединения из примера 84.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



Формула I

его пролекарство или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения либо указанного пролекарства;

где R^1 представляет собой Y, W-X или W-Y;

где W представляет собой карбонил, тиокарбонил, сульфинил или сульфонил;

X представляет собой -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y или -N-(Y)₂;

причем для каждого случая Y независимо представляет собой Z или полностью насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (1-10)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним или двумя гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, и указанный атом углерода возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, указанный

атом углерода возможно монозамещен гидроксигруппой, указанный атом углерода возможно монозамещен оксогруппой, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксогруппой, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксогруппой, и указанная углеродная цепь возможно монозамещена Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-8)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, либо бициклическое кольцо, состоящее из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных (3-6)-членных колец, взятых независимо, возможно имеющих от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C₂-C₆)алкенилом, (C₁-C₆)алкилом, гидроксигруппой, (C₁-C₆)алкоксигруппой, (C₁-C₄)алкилтио, аминогруппой, нитрогруппой, цианогруппой, оксогруппой, карбоксигруппой, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилгруппой, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламиногруппой, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, гидроксигруппой, (C₁-C₆)алкоксигруппой, (C₁-C₄)алкилтио, аминогруппой, нитрогруппой, цианогруппой, оксогруппой, карбоксигруппой, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилгруппой, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламиногруппой, причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R^2 представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-6)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним или двумя гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном, указанный атом углерода возможно монозамещен оксогруппой, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксигруппой, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксогруппой, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксогруппой; либо указанный R^2 представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-7)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, причем указанное кольцо R^2 возможно присоединено через (C₁-C₄)алкил;

где указанное кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, (C₂-C₆)алкенилом, (C₁-C₆)алкилом, гидроксигруппой, (C₁-C₆)алкоксигруппой, (C₁-C₄)алкилтио, аминогруппой, нитрогруппой, цианогруппой, оксогруппой, карбоксигруппой, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилгруппой, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламиногруппой, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель

возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, гидроксид, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, оксо или (C₁-C₆)алкилоксикарбонил;

при условии, что R² не является метилом;
R³ представляет собой водород или Q;

где Q представляет собой полностью насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (1-6)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, выбранным из кислорода, серы и азота, и указанный атом углерода возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксид, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанная углеродная цепь возможно монозамещена V;

где V представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-8)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, либо бициклическое кольцо, состоящее из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных (3-6)-членных колец, взятых независимо, возможно имеющих от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанный заместитель V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещен независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, (C₂-C₆)алкенилом, гидроксид, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, амин, нитро, циано, оксо, карбоксамоилом, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкилкарбоксамоилом, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный или (C₂-C₆)алкенильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидроксид, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, амин, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, причем указанные (C₁-C₆)алкильные или (C₂-C₆)алкенильные заместители также возможно замещены 1-9 атомами фтора;

R⁴ представляет собой Q¹ или V¹;

где Q¹ представляет собой полностью насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (1-6)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, выбранным из кислорода, серы и азота, и указанный атом углерода возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, указанный атом углерода возможно

монозамещен гидроксид, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанная углеродная цепь возможно монозамещена V¹;

где V¹ представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель V¹ возможно моно-, ди-, три- или тетразамещен независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкокси, амин, нитро, циано, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно монозамещен оксо, указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора;

при этом либо R³ должен содержать V, либо R⁴ должен содержать V¹;

каждый из R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо представляет собой водород, связь, нитро или галогено, причем указанная связь замещена T или частично насыщенной, полностью насыщенной или полностью ненасыщенной (C₁-C₁₂) прямой или разветвленной углеродной цепью, в которой атом углерода может быть возможно заменен одним или двумя гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксид, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанный атом углерода возможно монозамещен T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-8)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, либо бициклическое кольцо, состоящее из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных (3-6)-членных колец, взятых независимо, возможно имеющих от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, (C₂-C₆)алкенилом, гидроксид, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, амин, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидроксид, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄) алкилтио, амин, нитро, циано, оксо, карбокси,

(C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора; и

где R⁵ и R⁶, или R⁶ и R⁷, и/или R⁷ и R⁸ также могут быть взяты вместе и могут образовывать по меньшей мере одно (4-8)-членное кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным, возможно имеющим от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо или кольца, образованные R⁵ и R⁶, или R⁶ и R⁷, и/или R⁷ и R⁸, возможно моно-, ди- или три-замещены независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₄)алкилсульфонилом, (C₂-C₆)алкенилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора;

при условии, что R¹ не является (C₁-C₆) алкилом.

2. Соединение по п.1, где R² имеет бета-ориентацию;

атом азота при C⁴ имеет бета-ориентацию;

R¹ представляет собой W-X;

W представляет собой карбонил, тиокарбонил или -SO₂-;

X представляет собой -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- или -N-(Y)₂-;

Y для каждого случая независимо представляет собой Z или (C₁-C₄)алкил, причем указанный (C₁-C₄)алкил возможно замещен 1-9 атомами фтора или гидрокси, либо указанный (C₁-C₄)алкил возможно монозамещен Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, нитро, циано, оксо или (C₁-C₆) алкилоксикарбонил, причем указанный (C₁-C₄) алкил возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R² представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены

независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом серы возможно моно- или ди-замещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или ди-замещен оксо, либо указанный R² представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо R² возможно моно-, ди- или три-замещено независимо галогено, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси или (C₁-C₆)алкоксикарбонил;

R³ представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C₁-C₄)алкил и V представляет собой 5- или 6-членное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, нитро, циано или оксо, где указанный (C₁-C₆) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R⁴ представляет собой (C₁-C₄)алкил;

каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H, галогено, T или (C₁-C₆)алкил, причем указанный (C₁-C₆)алкил возможно имеет от одного до девяти атомов фтора или указанный (C₁-C₆)алкил возможно монозамещен T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (5-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, оксо, карбокси, (C₁-C₆) алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора; и

R⁵ и R⁸ представляют собой H,

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.2, где

W представляет собой карбонил;

X представляет собой O-Y, где Y является (C₁-C₄)алкилом, причем указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно замещен 1-9 атомами фтора или гидрокси;

Q представляет собой (C₁-C₄)алкил и V представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, нитро,

циано или оксо, где указанный (C_1-C_6)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R^2 представляет собой полностью насыщенную (C_1-C_4)прямую или разветвленную углеродную цепь или указанный R^2 представляет собой полностью насыщенное (3-5)-членное кольцо; где указанные цепь или кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном; и

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, галогеном или (C_1-C_6)алкил, причем указанный (C_1-C_6)алкил возможно имеет 1-9 атомов фтора;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3, где

Q представляет собой метил, и V представляет собой фенил или пиридинил;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, (C_1-C_2)алкилом или нитро, где указанный (C_1-C_2)алкил возможно имеет 1-5 атомов фтора,

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-изопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-6-хлор-2-циклопропил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2S,4S] 2-циклопропил-4-[(3,5-дихлорбензил)метоксикарбониламино]-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир; или

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-циклобутил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

6. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой

[2R,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-метоксиметил-6-

трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты изопропиловый эфир;

[2R,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты 2-гидроксиэтиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир;

[2R,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты пропиловый эфир; или

[2R,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты пропиловый эфир;

либо их фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п.4, где

Y представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой 3,5-бис-трифторметилфенилметил;

R^4 представляет собой метил;

R^6 представляет собой трифторметил и

R^7 представляет собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.4, где

Y представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой циклопропил;

R^3 представляет собой 3,5-бис-трифторметилфенилметил;

R^4 представляет собой метил;

R^6 представляет собой хлор и

R^7 представляет собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.4, где

Y представляет собой изопропил;

R^2 представляет собой циклопропил;

R^3 представляет собой 3,5-дихлорфенилметил;

R^4 представляет собой метил;

R^6 представляет собой трифторметил и

R^7 представляет собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.4, где

Y представляет собой трет-бутил;

R^2 представляет собой циклопропил;

R^3 представляет собой 3,5-бис-трифторметилфенилметил;

R^4 представляет собой метил;

R^6 представляет собой трифторметил и

R^7 представляет собой H;

трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты изопропилового эфира;

[2R,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты 2-гидроксиэтилового эфира;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этилового эфира;

[2R,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты этилового эфира;

[2S,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-циклопропил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты пропилового эфира; и

[2R,4S] 4-[(3,5-бис-трифторметилбензил) метоксикарбониламино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-карбоновой кислоты пропилового эфира;

или их фармацевтически приемлемой соли.

21. Соединение по п.1, где R^2 имеет бета-ориентацию;

атом азота при C^4 имеет бета-ориентацию;

R^1 представляет собой W-X;

W представляет собой карбонил, тиокарбонил или сульфонил;

X представляет собой -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- или -N-(Y)₂-;

Y для каждого случая независимо представляет собой Z или (C₁-C₄)алкил, причем указанный (C₁-C₄)алкил возможно имеет 1-9 атомов фтора или указанный (C₁-C₄)алкил возможно монозамещен Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, нитро, циано, оксо или (C₁-C₆) алкилоксикарбонил, причем указанный (C₁-C₄) алкильный заместитель возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R^2 представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксильной группой, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно мо-

но- или дизамещен оксо; либо указанный R^2 представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

причем указанное кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкокси или (C₁-C₆)алкоксикарбонил;

R^3 представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C₁-C₄)алкил и V представляет собой 5- или 6-членное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогеном, (C₁-C₆)алкилом, гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкокси, нитро, циано или оксо, где указанный (C₁-C₆) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R^4 представляет собой (C₁-C₄)алкил и

R^5 и R^6 , или R^6 и R^7 , или R^7 и R^8 взяты вместе и образуют одно кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, возможно имеющим от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо, образованное R^5 и R^6 , или R^6 и R^7 , или R^7 и R^8 , возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкилсульфонил, (C₂-C₄) алкенилом, гидроксильной группой, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄) алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₄)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламино, где указанный (C₁-C₄) алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидроксильной группой, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₄)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламино, или указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

при условии, что R^5 , R^6 , R^7 и/или R^8 представляют собой H в том случае, когда они не образуют кольцо,

или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п.1, где

R^2 имеет бета-ориентацию;

атом азота при C^4 имеет бета-ориентацию;

R^1 представляет собой W-Y;

W представляет собой карбонил, тиокарбонил или сульфонил;

Y представляет собой (C₁-C₆)алкил, причем указанный (C₁-C₆)алкил возможно имеет 1-9 атомов фтора либо указанный (C₁-C₆)алкил возможно монозамещен Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, нитро, циано, оксо или (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, причем указанный (C₁-C₄)алкил возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R² представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, либо указанный R² представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо R² возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси или (C₁-C₆)алкоксикарбонил;

R³ представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C₁-C₄)алкил и V представляет собой 5- или 6-членное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, нитро, циано или оксо, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R⁴ представляет собой (C₁-C₄)алкил;

каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)алкокси, причем указанные (C₁-C₆)алкильные или (C₁-C₆)алкоксизаместители возможно имеют 1-9 атомов фтора либо указанные (C₁-C₆)алкокси- или (C₁-C₆)алкильные заместители возможно монозамещены T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (5-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

или R⁶ и R⁷ взяты вместе и образуют одно кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, возможно имеющим от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо, образованное R⁶ и R⁷, возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкилсульфонил, (C₂-C₄)алкенилом, гидрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₄)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламино, где указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

и R⁵ и R⁸ представляют собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п.1, где

R² имеет бета-ориентацию;

атом азота при C⁴ имеет бета-ориентацию;

R¹ представляет собой Y;

Y представляет собой (C₂-C₆)алкенил или (C₁-C₆)алкил, причем указанный (C₂-C₆)алкенил или (C₁-C₆)алкил возможно имеет 1-9 атомов фтора либо указанный (C₂-C₆)алкенил или (C₁-C₆)алкил возможно монозамещен Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, нитро, циано, оксо или (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, причем указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R² представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, либо указанный R²

представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, гидроксидом, (C_1-C_6) алкокси или (C_1-C_6) алкоксикарбонилем;

R^3 представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C_1-C_4) алкил и V представляет собой 5- или 6-членное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогеном, (C_1-C_6) алкилом, гидроксидом, (C_1-C_6) алкокси, нитро, циано или оксо, где указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил;

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) алкокси, причем указанные (C_1-C_6) алкильные или (C_1-C_6) алкоксизаместители возможно имеют 1-9 атомов фтора либо указанные (C_1-C_6) алкокси- или (C_1-C_6) алкильные заместители возможно монозамещены T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (5-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C_1-C_6) алкилом, гидроксидом, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, амино, оксо, карбокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_6) алкиламином, где указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

или R^6 и R^7 взяты вместе и образуют одно кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, возможно имеющим от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо, образованное R^6 и R^7 , возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкилсульфонилем, (C_2-C_4) алкенилом, гидроксидом, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, амино, нитро, циано, оксо, карбокси, (C_1-C_4) алкоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N- (C_1-C_4) алкиламином, где указанный (C_1-C_4) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора; и

R^5 и R^8 представляют собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п.1, где

R^2 имеет бета-ориентацию;

атом азота при C^4 имеет бета-ориентацию;

R^1 представляет собой Z;

Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкилтио, нитро, циано, оксо или (C_1-C_6) алкоксикарбонилем, причем указанный (C_1-C_4) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R^2 представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксидом, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, либо указанный R^2 представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, гидроксидом, (C_1-C_6) алкокси или (C_1-C_6) алкоксикарбонилем;

R^3 представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C_1-C_4) алкил и V представляет собой 5- или 6-членное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогеном, (C_1-C_6) алкилом, гидроксидом, (C_1-C_6) алкокси, нитро, циано или оксо, где указанный (C_1-C_6) алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R^4 представляет собой (C_1-C_4) алкил;

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) алкокси, причем указанные (C_1-C_6) алкильные или (C_1-C_6) алкоксизаместители возможно имеют 1-9 атомов фтора либо указанные (C_1-C_6) алкокси- или (C_1-C_6) алкильные заместители возможно монозамещены T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью

ненасыщенное (5-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель Т возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

или R⁶ и R⁷ взяты вместе и образуют одно кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, возможно имеющим от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо, образованное R⁶ и R⁷, возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкилсульфонилом, (C₂-C₄)алкенилом, гидрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₄)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламино, где указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора; и

R⁵ и R⁸ представляют собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по п.1, где

R² имеет бета-ориентацию;

атом азота при C⁴ имеет бета-ориентацию;

R¹ представляет собой W-Z;

W представляет собой карбонил, тиокарбонил или сульфонил;

Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, нитро, циано, оксо или (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, причем указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R² представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, либо указанный R²

представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-5)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо R² возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси или (C₁-C₆)алкоксикарбонил;

R³ представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C₁-C₄)алкил, и V представляет собой 5- или 6-членное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, нитро, циано или оксо, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R⁴ представляет собой (C₁-C₄)алкил;

каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)алкокси, причем указанные (C₁-C₆)алкильные или (C₁-C₆)алкоксизаместители возможно имеют 1-9 атомов фтора либо указанные (C₁-C₆)алкокси- или (C₁-C₆)алкильные заместители возможно монозамещены T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (5-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

или R⁶ и R⁷ взяты вместе и образуют одно кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным 5- или 6-членным кольцом, возможно имеющим от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо, образованное R⁶ и R⁷, возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкилсульфонилом, (C₂-C₄)алкенилом, гидрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₄)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₄)алкиламино, где указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора; и

R⁵ и R⁸ представляют собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п.1, где

R^2 имеет бета-ориентацию;
 атом азота при C^4 имеет бета-ориентацию;
 R^1 представляет собой W-X;

W представляет собой карбонил, тиокарбонил или сульфонил;

X представляет собой -O-Y-, S-Y-, N(H)-Y- или -N-(Y)₂-;

Y для каждого случая независимо представляет собой Z или (C₁-C₄)алкил, причем указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора или указанный (C₁-C₄)алкил возможно монозамещен Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, нитро, циано, оксо или (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем, причем указанный (C₁-C₄)алкильный заместитель возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R^2 представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-4)-членную прямую либо разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогеном, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидроксильной группой, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, либо указанный R^2 представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота;

причем указанное кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогеном, гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкокси или (C₁-C₆)алкоксикарбонилем;

R^3 представляет собой Q-V, где Q представляет собой (C₁-C₄)алкил и V представляет собой пяти- или шестичленное частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, возможно имеющее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

где указанное кольцо V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещено независимо галогеном, (C₁-C₆)алкилом, гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкокси, нитро, циано или оксо, причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора;

R^4 представляет собой (C₁-C₄)алкил;

по меньшей мере один из R^6 и R^7 представляет собой (C₁-C₄)алкокси, и по меньшей мере один из R^6 и R^7 представляет собой (C₁-C₆)алкил, причем указанные (C₁-C₆)алкильные и (C₁-C₄)алкоксизаместители возможно имеют 1-9 атомов фтора либо указанные (C₁-C₆)алкильные и (C₁-C₄)алкоксизаместители возможно монозамещены T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (5-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогеном, (C₁-C₆)алкилом, гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, амино, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно имеет 1-9 атомов фтора; и

R^5 и R^8 представляют собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Способ лечения атеросклероза, заболевания периферических сосудов, дислипидемии, гипербеталипопротеинемии, гипоальфапопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейной гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых расстройств, стенокардии, ишемии, сердечной ишемии, удара, инфаркта миокарда, реперфузионного поражения, ангиопластического рестеноза, гипертензии, сосудистых осложнений диабета, ожирения или эндотоксикоза у млекопитающего, при котором млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят лечущее атеросклероз, заболевание периферических сосудов, дислипидемии, гипербеталипопротеинемии, гипоальфапопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейную гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистые расстройства, стенокардию, ишемию, сердечную ишемию, удар, инфаркт миокарда, реперфузионное поражение, ангиопластический рестеноз, гипертензию, сосудистые осложнения диабета, ожирение или эндотоксикоз количество соединения по п.1, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения либо указанного пролекарства.

28. Способ по п.27, при котором лечат атеросклероз.

29. Способ по п.27, при котором лечат заболевание периферических сосудов.

30. Способ по п.27, при котором лечат дислипидемию.

31. Способ по п.27, при котором лечат гипербеталипопротеинемиию.

32. Способ по п.27, при котором лечат гипоальфапопротеинемиию.

33. Способ по п.27, при котором лечат гиперхолестеринемиию.

34. Способ по п.27, при котором лечат гипертриглицеридемию.

35. Способ по п.27, при котором лечат сердечно-сосудистые расстройства.

36. Фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения по п.1, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения либо указанного пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель.

37. Фармацевтическая композиция для лечения атеросклероза, заболевания периферических сосудов, дислипидемии, гипербеталипопротеинемии, гипоальфалиппротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейной гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых расстройств, стенокардии, ишемии, сердечной ишемии, удара, инфаркта миокарда, реперфузионного поражения, ангиопластического рестеноза, гипертензии, сосудистых осложнений диабета, ожирения или эндотоксикоза у млекопитающего, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения по п.1, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения либо указанного пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель.

38. Фармацевтическая композиция для лечения атеросклероза у млекопитающего, которая содержит лечашее атеросклероз количество соединения по п.1, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения либо указанного пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель.

39. Фармацевтическая комбинированная композиция, содержащая терапевтически эффективное количество композиции, содержащей

первое соединение, представляющее собой соединение по п.1, его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения либо указанного пролекарства;

второе соединение, представляющее собой ингибитор HMG-CoA-редуктазы, ингибитор секреции МТР/Аро В, активатор PPAR, ингибитор обратного захвата желчных кислот, ингибитор всасывания холестерина, ингибитор синтеза холестерина, фибрат, ниацин, ионообменную смолу, антиоксидант, ингибитор АСАТ или секвестрант желчных кислот; и

фармацевтический носитель.

40. Фармацевтическая комбинированная композиция по п.39, в которой вторым соединением является ингибитор HMG-CoA-редуктазы или ингибитор секреции МТР/Аро В.

41. Фармацевтическая комбинированная композиция по п.39, в которой вторым соединением является ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин или ривастатин.

42. Способ лечения атеросклероза у млекопитающего, при котором млекопитающему, нуждающемуся в его лечении, вводят

первое соединение, представляющее собой соединение по п.1, его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения либо указанного пролекарства; и

второе соединение, представляющее собой ингибитор HMG-CoA-редуктазы, ингибитор секреции МТР/Аро В, ингибитор всасывания холестерина, ингибитор синтеза холестерина, фибрат, ниацин, ионообменную смолу, антиоксидант, ингибитор АСАТ или секвестрант желчных кислот,

причем количества первого и второго соединений имеют результатом терапевтический эффект.

43. Способ лечения атеросклероза по п.42, при котором вторым соединением является ингибитор HMG-CoA-редуктазы или ингибитор секреции МТР/Аро В.

44. Способ лечения атеросклероза по п.42, при котором вторым соединением является ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин или ривастатин.

45. Набор, содержащий:

(а) первое соединение, представляющее собой соединение по п.1, его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения либо указанного пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель в первой стандартной лекарственной форме;

(б) второе соединение, представляющее собой ингибитор HMG-CoA-редуктазы, ингибитор секреции МТР/Аро В, ингибитор всасывания холестерина, ингибитор синтеза холестерина, фибрат, ниацин, ионообменную смолу, антиоксидант, ингибитор АСАТ или секвестрант желчных кислот, и фармацевтически приемлемый носитель во второй стандартной лекарственной форме; и

(в) средства для размещения в них указанных первой и второй лекарственных форм,

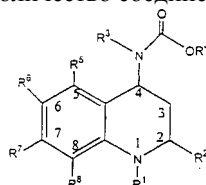
причем количества первого и второго соединений имеют результатом терапевтический эффект.

46. Набор по п.45, в котором указанным вторым соединением является ингибитор HMG-CoA-редуктазы или ингибитор секреции МТР/Аро В.

47. Набор по п.45, в котором указанным вторым соединением является ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин или ривастатин.

48. Способ лечения атеросклероза, заболевания периферических сосудов, дислипидемии, гипербеталипопротеинемии, гипоальфалиппротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейной гиперхолестеринемии, стенокардии, реперфузионного поражения, ангиопластического рестеноза, гипертензии, сосудистых осложнений диабета, ожирения или эн-

дотоксикоза у млекопитающего, при котором млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят лечашее атеросклероз, заболевание периферических сосудов, дислипидемию, гипербеталипопротеинемию, гипоальфапопротеинемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, семейную гиперхолестеринемию, стенокардию, реперфузионное поражение, ангиопластический рестеноз, гипертензию, сосудистые осложнения диабета, ожирение или эндотоксикоз количество соединения формулы I



Формула I

его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения либо указанного пролекарства;

где R^1 представляет собой водород, Y, W-X или W-Y;

где W представляет собой карбонил, тиокарбонил, сульфинил или сульфонил;

X представляет собой -O-Y, -S-Y, -N(H)-Y или -N(Y)₂;

причем для каждого случая Y независимо представляет собой Z или полностью насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (1-10)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним или двумя гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, и указанный атом углерода возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанная углеродная цепь возможно монозамещена Z;

где Z представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-8)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, либо бициклическое кольцо, состоящее из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных (3-6)-членных колец, взятых независимо, возможно имеющих от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанный заместитель Z возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₂-C₆)алкенилом, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino,

нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора;

R^2 представляет собой частично насыщенную, полностью насыщенную или полностью ненасыщенную (1-6)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним или двумя гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо; либо указанный R^2 представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-7)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, причем указанное кольцо R^2 возможно присоединено через (C₁-C₄)алкил;

где указанное кольцо R^2 возможно моно-, ди- или тризамещено независимо галогено, (C₂-C₆)алкенилом, (C₁-C₆)алкилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, оксо или (C₁-C₆)алкилоксикарбонил;

при условии, что R^2 не является метилом;

R^3 представляет собой водород или Q;

где Q представляет собой полностью насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (1-6)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, выбранным из кислорода, серы и азота, и указанный атом углерода возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанная углеродная цепь возможно монозамещена V;

где V представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-8)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, либо бициклическое кольцо, состоящее из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных (3-6)-членных колец, взятых независимо, возможно имеющих от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанный заместитель V возможно моно-, ди-, три- или тетразамещен независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, (C₂-C₆)алкенилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбоксамоилом, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкилкарбоксамоилом, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный или (C₂-C₆)алкенильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, причем указанные (C₁-C₆)алкильные или (C₂-C₆)алкенильные заместители также возможно замещены 1-9 атомами фтора;

R⁴ представляет собой Q¹ или V¹;

где Q¹ представляет собой полностью насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную (1-6)-членную прямую или разветвленную углеродную цепь, в которой атомы углерода, отличные от соединительного атома углерода, могут быть возможно заменены одним гетероатомом, выбранным из кислорода, серы и азота, и указанный атом углерода возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно-или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанная углеродная цепь возможно монозамещена V¹;

где V¹ представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-6)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до двух гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

причем указанный заместитель V¹ возможно моно-, ди-, три- или тетразамещен независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкокси, amino, нитро, циано, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно монозамещен оксо, указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора;

при этом либо R³ должен содержать V, либо R⁴ должен содержать V¹;

каждый из R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо представляет собой водород, связь, нитро или галогено, причем указанная связь замещена T или частично насыщенной, полностью насыщенной или полностью ненасыщенной (C₁-C₁₂) прямой или разветвленной углеродной цепью, в которой атом углерода может быть возможно заменен одним или двумя гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, серы и азота, где указанные атомы углерода возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, указанный атом углерода возможно монозамещен гидрокси, указанный атом углерода возможно монозамещен оксо, указанный атом серы возможно моно- или дизамещен оксо, указанный атом азота возможно моно- или дизамещен оксо, и указанный атом углерода возможно монозамещен T;

где T представляет собой частично насыщенное, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное (3-8)-членное кольцо, возможно имеющее от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, либо бициклическое кольцо, состоящее из двух конденсированных частично насыщенных, полностью насыщенных или полностью ненасыщенных (3-6)-членных колец, взятых независимо, возможно имеющих от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанный заместитель T возможно моно-, ди- или тризамещен независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, (C₂-C₆)алкенилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора; и

где R⁵ и R⁶, или R⁶ и R⁷, и/или R⁷ и R⁸ также могут быть взяты вместе и могут образовывать по меньшей мере одно (4-8)-членное кольцо, которое является частично насыщенным или полностью ненасыщенным, возможно имеющим от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

причем указанное кольцо или кольца, образованные R⁵ и R⁶, или R⁶ и R⁷, и/или R⁷ и R⁸, возможно моно-, ди- или тризамещены независимо галогено, (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₄)алкилсульфонилем, (C₂-C₆)алкенилом, гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио, amino, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆)алкилоксикарбонилем, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, где указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель возможно моно-, ди- или тризамещен независимо гидрокси, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкилтио,

амино, нитро, циано, оксо, карбокси, (C₁-C₆) алкилоксикарбонил, моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)алкиламино, причем указанный (C₁-C₆)алкильный заместитель также возможно замещен 1-9 атомами фтора;

при условии, что когда R² представляет собой карбоксил или (C₁-C₄)алкилкарбоксил, тогда R¹ не является водородом.

49. Способ по п.48, при котором лечат атеросклероз лечащим атеросклероз количеством соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

50. Способ по п.48, при котором лечат дислипидемию лечащим дислипидемию количеством соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

51. Способ по п.48, при котором лечат гипербеталипопротеинемию лечащим гипербеталипопротеинемию количеством соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

52. Способ по п.48, при котором лечат гипоальфалипопротеинемию лечащим гипоальфалипопротеинемию количеством соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

53. Способ по п.48, при котором лечат гиперхолестеринемию лечащим гиперхолестеринемию количеством соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

54. цис-(2-Этил-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)карбаминовой кислоты бензиловый эфир.

