



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 491/044 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005118757/04, 11.11.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.11.2003(30) Конвенционный приоритет:
12.11.2002 (пп.1-20) ES 200202590

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2006

(45) Опубликовано: 10.08.2008 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 0685478 A1 06.12.1995. EP 1254897
A1 06.11.2002. RU 2000116548 A 10.08.2002. SU
313355 A 31.11.1971.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
14.06.2005(86) Заявка РСТ:
EP 03/12581 (11.11.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/043966 (27.05.2004)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

ПУИГ-ДУРАН Карлос (ES),
ПЕРЕС-КРЕСПО Даньель (ES),
БАЧ-ТАНА Хорди (ES),
РАЙДЕР Хеймиш (ES)

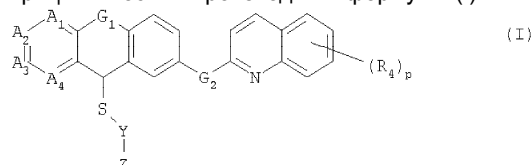
(73) Патентообладатель(и):

АЛЬМИРАЛЬ ПРОДЕСФАРМА С.А. (ES)

(54) НОВЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, КАК АНТАГОНИСТЫ LTD4

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым
трициклическим производным формулы (I)



и их фармацевтически приемлемым солям, в
которой:

от 1 до 3 из A₁, A₂, A₃ и A₄ обозначают атомы
азота, а остальные обозначают группы -CH-;

G₁ обозначает группу, выбранную из группы,
включающей -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-
-, -N(C₁-C₄алкил)-CH₂;

G₂ обозначает группу, выбранную из группы,

включающей -O-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-CH₂-;

R₄ являются одинаковыми или разными и
выбраны из группы, включающей атомы водорода
или галогена;

p независимо равны 0, 1 или 2;

Y обозначает необязательно замещенный
остаток, выбранный из группы, включающей алкил,
циклоалкил, алкиларил, алкилциклоалкиларил;

Z обозначает тетразолильную группу,
группу -COOR₅, группу -CONR₅R₅, группу NHSO₂R₅
или группу -CONHSO₂R₅, где R₅ обозначает
водород или необязательно замещенный алкил или
арил, а также способу получения таких соединений
и применению их для лечения или предупреждения
воспалительных и аллергических заболеваний. 6 н.
и 14 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 491/044 (2006.01)*C07D 471/04* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*A61K 31/4353* (2006.01)*A61K 31/55* (2006.01)*A61K 31/4709* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)*A61P 37/08* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005118757/04**, 11.11.2003

(24) Effective date for property rights: 11.11.2003

(30) Priority:
12.11.2002 (cl.1-20) ES 200202590

(43) Application published: 27.02.2006

(45) Date of publication: 10.08.2008 Bull. 22

(85) Commencement of national phase: 14.06.2005

(86) PCT application:
EP 03/12581 (11.11.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/043966 (27.05.2004)

Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11

(72) Inventor(s):

PUIG-DURAN Karlos (ES),
PERES-KRESPO Dan'el' (ES),
BACH-TANA Khordi (ES),
RAJDER Khejmish (ES)

(73) Proprietor(s):

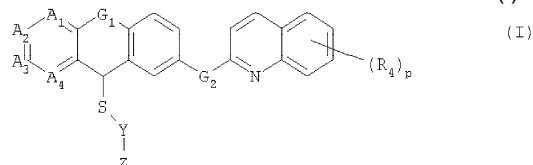
AL'MIRAL' PRODESFARMA S.A. (ES)

(54) **NEW TRICYCLIC DERIVATIVES AS LTD4 ANTAGONISTS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention concerns new tricyclic derivatives of the formula (I)



and their pharmaceutically acceptable salts, where: 1 to 3 of A₁, A₂, A₃ and A₄ are nitrogen atoms, while the rest are -CH- groups; G₁ is a group selected out of -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -N(C₁-C₄alkyl)-CH₂; G₂ is a group selected

out of -O-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-CH₂-; R₄ can be identical or different and are selected out of a group including hydrogen or halogen atoms; p are independently equal to 0, 1 or 2; Y is and optionally substituted residuum selected out of the group of alkyl, cycloalkyl, alkylaryl, alkylcycloalkylalkyl; Z is a tetrazolyl, -COOR₅, -CONR₅R₅, NHSO₂R₅ or -CONHSO₂R₅ group, where R₅ is hydrogen or optionally substituted alkyl or aryl. The invention also concerns a method of obtaining the claimed compounds.

EFFECT: possible application in treatment and prophylactics of inflammation and allergy diseases.

20 cl, 2 tbl, 46 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к новым, применимым для терапии трициклическим производным, к способам их получения и к содержащим их фармацевтическим композициям. Эти соединения являются активными антагонистами лейкотриена D4 и поэтому применимы при лечении, предупреждении или подавлении патологических состояний, заболеваний и нарушений, для которых известно, что они поддаются лечению путем ингибирования биологических эффектов лейкотриена D4.

Лейкотриены являются соединениями, продуцируемыми у млекопитающих путем метаболизма арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути. Разные лейкотриены обозначают буквенно-цифровыми комбинациями, как например, непептидный лейкотриен B4 (LTB4) и пептиды-лейкотриены C4 (LTC4), D4 (LTD4) и E4 (LTE4).

Лейкотриены участвуют в воспалительных реакциях, проявляют хемотаксическую активность, стимулируют высвобождение лизосомного фермента и играют важную роль в промежуточной реакции гиперчувствительности. Их биологические характеристики описаны в нескольких обзорах, например, Dahlen et al., *Nature*, 288, 484 (1980)) отмечают, что LTD4 является активным бронхосуживающим средством для бронхов человека, а Burke et al., *J. Pharmacol. And Exp. Therap.*, 221, 235 (1982) отмечают, что он является активным средством, сужающим коронарные сосуды, и влияет на сократительную способность миокарда и коронарный кровоток изолированного сердца.

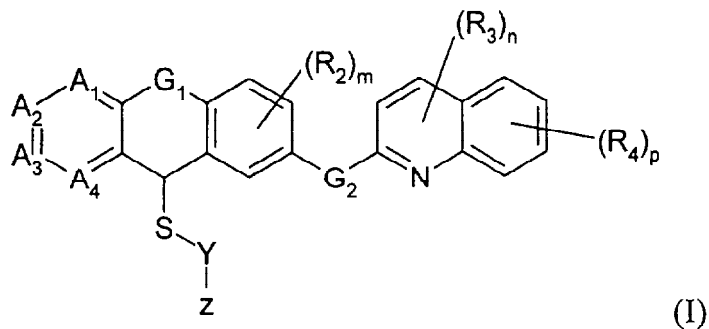
Вследствие своих физиологических воздействий недавно были раскрыты антагонисты LTD4 различной химической структуры, предназначенные для лечения или предупреждения патологических состояний, заболеваний и нарушений, для которых известно, что их протекание облегчается путем ингибирования LTD4, таких как бронхиальная астма, аллергический и круглогодичный аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких, крапивница, атопический дерматит, мигрень, вирусный бронхиолит, вызванный РСВ (респираторно-синтициальный вирус), муковисцидоз, эозинофильный гастроэнтерит, фибромиалгия А и интерстициальный цистит. См., например, EP 0173516, EP 0463638, EP 0490648, US 5856322, HEADACHE, (2000 Feb) 40 (2) 158-63, *Dermatology*, (2001) 203 (4) 280-3. Ref: 51, *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, (2001 Dec) 39 (12) 529-33, *Journal of the American Academy of Dermatology*, (2001 Jan) 44 (1) 89-93, *Annals of Pharmacotherapy*, (1997 Sep) 31 (9) 1012-21. Ref: 43, *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, (2000) 13 (6) 301-5, *American Journal of physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology* (2002 May) 282 (5) L1143-50, *Respirology*, (2000 Dec) 5 (4) 389-92, *Thorax*, (2001 Mar) 56 (3) 244-5, *Urology*, (2001 Jun) 57 (6 Suppl 1) 118, *Journal of Urology*, (2001 Nov) 166 (5) 1734-7, *BJU International*, (2001 May) 87 (7) 690-6, *Current Gastroenterology Reports*, (2002 Oct) 4 (5) 366-72, *Digestive Diseases and Sciences*, (2001 Aug) 46 (8) 1787-90, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, (1999 Aug) 104 (2 Pt 1) 506, *Acta Odontologica Scandinavica*, (2002 Jan) 60 (1) 29-36, *Journal of Orofacial Pain*, (2001 Winter) 15 (1) 9-28. Ref: 168, *Acta Odontologica Scandinavica*, (2001 Dec) 59 (6) 348-55.

Несколько соединений, оказывающих антагонистическое воздействие на лейкотриен D₄, имеются в продаже. Например, 1-[[[(1R-1-[3-[(1E)-2-(7-хлор-2-хинолинил)этил]фенил]-3-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]пропил]тио]метил]циклопропануксусная кислота (Montelukast ex. Merck; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 5, 283), цикlopентилловый эфир [3-[[2-метокси-4-[[[(2-метилфенил)сульфонил]амино]карбонил]фенил]метил]-1-метил-1H-индол-5-ил]карбаминовой кислоты (Zafirlukast ex. AstraZeneca; J. Med. Chem. 1990, 33, 1781) и N-[4-оксо-2-(1H-тетразол-5-ил)-4H-1-бензопиран-8-ил]-4-(4-фенилбутоксид)бензамид (Pranlukast ex. Ono; J. Med. Chem. 1988, 31, 84).

Согласно изобретению в настоящее время обнаружено, что трициклические производные новой серии являются активными антагонистами лейкотриена D₄ и поэтому применимы при лечении или предупреждении патологических состояний, заболеваний и нарушений, для которых известно, что их протекание облегчается путем ингибирования LTD₄, таких как бронхиальная астма, аллергический и круглогодичный аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких, крапивница, атопический дерматит, мигрень, вирусный бронхолит, вызванный РСВ, муковисцидоз, эозинофильный гастроэнтерит, фибромиалгия А и интерстициальный цистит.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно применять в комбинации с другими лекарственными препаратами, для которых известно, что они эффективны при лечении этих заболеваний. Например, в комбинации с триптанами или ингибиторами COX при лечении мигрени; с антагонистами H₁ при лечении аллергических заболеваний, таких как ринит или крапивница; или с ингибиторами PDE IV при лечении аллергических заболеваний, астмы или хронического обструктивного заболевания легких.

Соответственно, настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемым солям, в которой:

от 1 до 3 из A_1 , A_2 , A_3 и A_4 обозначают атомы азота, а остальные обозначают группы $-CR_1-$;

G_1 обозначает группу, выбранную из группы, включающей $-\text{CH}_2\text{-O}-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{-S}-$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})\text{-CH}_2-$;

G_2 обозначает группу, выбранную из группы, включающей $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

все R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, включающей атомы водорода и галогена и гидроксигруппы, алкильную, алкенильную, алкинильную, алкокси-, алкилтио-, амино-, моноалкиламино-, диалкиламино-, нитро-, циано-, ацилокси-, алкоксикарбонильную, гидроксикарбонильную и ациламиногруппы, углеводородные цепи этих групп необязательно содержат один или большее количество дополнительных заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, оксо-, алкокси-, алкилтио-, ациламино-, фенильную, алкоксикарбонильную, амино-, моноалкиламино-, диалкиламино- и гидроксикарбонильную группы,

n , m и p независимо равны 0, 1 или 2;

Y обозначает необязательно замещенный радикал, выбранный из группы, включающей алкил, циклоалкил, арил, алкил-циклоалкил, циклоалкил-алкил, арилалкил, алкиларил, алкил-циклоалкил-алкил, циклоалкил-алкил-циклоалкил, алкил-арил-алкил и арил-алкил-арил;

Z обозначает тетразолильную группу, группу $-\text{COOR}_5$, группу $-\text{CONR}_5\text{R}_5$, группу NHSO_2R_5 или группу $-\text{CONHSO}_2\text{R}_5$, где R_5 обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей алкил, арил, циклоалкил, гетероцикл и гетероарил.

Для исключения неопределенности укажем, что ориентация группы G_2 является такой, что правая сторона изображенных фрагментов присоединена к

хинолиновому фрагменту. Так, например, если G_2 обозначает $-O-CH_2-$, то атом С присоединен к хинолиновому фрагменту. Аналогичным образом, ориентация группы G_1 является такой, что правая сторона изображенных фрагментов присоединена к бензольному кольцу. Так, например, если G_1 обозначает $-CH_2-O-$, то атом О присоединен к бензольному кольцу.

Кроме того, если группы Y содержат более одного фрагмента, то ориентация групп Y является такой, что первый содержащийся в названии фрагмент присоединен к атому S, а последний содержащийся в названии фрагмент присоединен к группе Z. Так, например, если Y обозначает алкил-циклоалкил, то -SYZ обозначает -S-алкил-циклоалкил-Z.

Некоторые антагонисты LTD4, обладающие трициклической структурой ядра, такие как некоторые дибенз[b,e]оксепины, раскрыты в заявке на Европейский патент № 0685478A1 или в заявке PCT № WO 01/47889A1.

Другими объектами настоящего изобретения являются: а) способ получения соединений формулы (I), б) фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество указанных соединений, в) применение указанных соединений при изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболеваний, поддающихся лечению вследствие антагонизма для рецепторов LTD4; и г) способы лечения заболеваний, протекание которых облегчается вследствие антагонизма для LTD4 рецепторов, эти способы включают введение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, субъекту, нуждающемуся в лечении.

В контексте настоящего изобретения некоторые атомы, группы, фрагменты, цепи или циклы, содержащиеся в общих структурах, предлагаемых в настоящем изобретении, являются "необязательно замещенными". Это означает, что эти атомы, группы, фрагменты, цепи или циклы могут быть незамещенными или в любом положении содержать один или большее количество, например, 1, 2, 3 или 4 заместителя, когда атомы водорода, связанные с незамещенными атомами, группами, фрагментами, цепями или циклами, замещены на химически приемлемые атомы, группы, фрагменты, цепи или циклы. Если содержатся два или большее количество заместителей, то все заместители могут быть одинаковыми или разными.

Типичными примерами заместителя(-лей) являются, но не ограничиваются только ими, атомы галогенов, предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы и алкоксигруппы. Сами по себе заместители обычно являются незамещенными.

В контексте настоящего изобретения алкильной группой может быть необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, и обычно - низшая алкильная группа. Низшая алкильная группа содержит от 1 до 8, предпочтительно - от 1 до 6 и более предпочтительно - от 1 до 4 атомов углерода.

Примеры включают метильную, этильную, н-пропильную, изопропильную, н-бутильную, втор-бутильную, трет-бутильную, н-пентильную, 1-метилбутильную, 2-метилбутильную, изопентильную, 1-этилпропильную, 1,1-диметилпропильную, 1,2-диметилпропильную, н-гексильную, 1-этилбутильную, 2-этилбутильную, 1,1-диметилбутильную, 1,2-диметилбутильную, 1,3-диметилбутильную, 2,2-диметилбутильную, 2,3-диметилбутильную, 2-метилпентильную, 3-метилпентильную и изогексильную группы.

Особенно предпочтительно, чтобы такая алкильная группа была выбрана из группы, включающей метильную, этильную, н-пропильную, изопропильную, н-бутильную, втор-бутильную, трет-бутильную, н-пентильную, 1-метилбутильную, 1-этилпропильную, 1,2-диметилпропильную, н-гексильную и 1-этилбутильную группы.

Алкильная группа обычно является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Заместители предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогена, предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Предпочтительными алкильными группами являются незамещенные или замещенные 1, 2 или 3 атомами фтора.

В контексте настоящего изобретения алкенильная группа может быть линейной или разветвленной, моно- или полиненасыщенной и обычно она является низшей алкенильной группой. Низшая алкенильная группа содержит от 2 до 8, предпочтительно - от 2 до 6 и более предпочтительно - от 2 до 4 атомов углерода.

Особенно предпочтительно, чтобы такая алкенильная группа была выбрана из группы, включающей 2-винил, проп-1-енил, аллил, бут-1-енил, бут-2-енил,

бут-3-енил, 2-метилпроп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, 1-этилвинил, 1-метилпроп-1-енил, 1-метилпроп-2-енил и бута-1,3-диенил.

В контексте настоящего изобретения алкинильная группа может быть моно- или полиненасыщенной, быть линейной или разветвленной обычно она является низшей алкинильной группой. Низшая алкинильная группа содержит от 2 до 8, предпочтительно - от 2 до 6 и более предпочтительно - от 2 до 4 атомов углерода.

Особенно предпочтительно, чтобы такая алкинильная группа была выбрана из группы, включающей 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил и 1-метил-2-пропинил.

В контексте настоящего изобретения термин алкоксигруппа (или алкилоксигруппа) включает необязательно замещенные линейные или разветвленные содержащие оксигруппу радикалы, каждый из которых включает алкильный фрагмент, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Более предпочтительными алкоксильными радикалами являются "низшие алкоксильные" радикалы, содержащие от 1 до 8, предпочтительно - от 1 до 6 и более предпочтительно - от 1 до 4 атомов углерода.

Алкоксигруппа обычно является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Заместители предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогена, предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы и алкоксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода.

Предпочтительные необязательно замещенные алкоксильные радикалы включают метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, втор-бутокси-, трет-бутокси-, трифторметокси-, дифторметокси-, гидроксиметокси-, 2-гидроксиэтокси- и 2-гидроксипропоксигруппы.

В контексте настоящего изобретения термин алкилтиогруппа включает радикалы, содержащие необязательно замещенный линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, присоединенных к двухвалентному атому серы. Более предпочтительными алкилтиоильными радикалами являются "низшие алкилтиоильные" радикалы, содержащие от 1 до 8, предпочтительно - от 1 до 6 и более предпочтительно - от 1 до 4 атомов углерода.

Алкилтиогруппа обычно является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Заместители предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогена, предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы и алкоксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода.

Предпочтительные необязательно замещенные алкилтиоильные радикалы включают метилтио-, этилтио-, н-пропилтио-, изопропилтио-, н-бутилтио-, втор-бутилтио-, трет-бутилтио-, трифторметилтио-, дифторметилтио-, гидроксиметилтио-, 2-гидроксиэтилтио- и 2-гидроксипропилтиогруппы.

В контексте настоящего изобретения термин моноалкиламиногруппа включает радикалы, содержащие необязательно замещенный линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, присоединенных к двухвалентному радикалу $-NH-$. Более предпочтительными моноалкиламиновыми радикалами являются "низшие моноалкиламиновые" радикалы, содержащие от 1 до 8, предпочтительно - от 1 до 6 и более предпочтительно - от 1 до 4 атомов углерода.

Моноалкиламиногруппа обычно содержит алкильную группу, которая является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Заместители предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогена, предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы и алкоксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода.

Предпочтительные необязательно замещенные моноалкиламиновые радикалы включают метиламиновый, этиламиновый, н-пропиламиновый, изопропиламиновый, н-бутиламиновый, втор-бутиламиновый, трет-бутиламиновый, трифторметиламиновый, дифторметиламиновый, гидроксиметиламиновый, 2-гидроксиэтиламиновый и 2-гидроксипропиламиновый радикалы.

В контексте настоящего изобретения термин диалкиламиногруппа включает радикалы, содержащие трехвалентный атом азота с присоединенными к нему двумя необязательно замещенными линейными или разветвленными алкильными радикалами, содержащими от 1 до 10 атомов углерода. Более предпочтительными диалкиламиновыми радикалами являются "низшие диалкиламиновые" радикалы, содержащие в каждом алкильном радикале от 1 до

8, предпочтительно - от 1 до 6 и более предпочтительно - от 1 до 4 атомов углерода.

Диалкиламиногруппа обычно содержит две алкильные группы, каждая из которых является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Заместители предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогена, предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы и алкоксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода.

Предпочтительные необязательно замещенные диалкиламиновые радикалы включают диметиламиновый, диэтиламиновый, метил(этил)аминовый, ди(н-пропил)аминовый, н-пропил(метил)аминовый, н-пропил(этил)аминовый, ди(изопропил)аминовый, изопропил(метил)аминовый, изопропил(этил)аминовый, ди(н-бутил)аминовый, н-бутил(метил)аминовый, н-бутил(этил)аминовый, н-бутил(изопропил)аминовый, ди(втор-бутил)аминовый, втор-бутил(метил)аминовый, втор-бутил(этил)аминовый, втор-бутил(н-пропил)аминовый, втор-бутил(изопропил)аминовый, ди(трет-бутил)аминовый, трет-бутил(метил)аминовый, трет-бутил(этил)аминовый, трет-бутил(н-пропил)аминовый, трет-бутил(изопропил)аминовый, трифторметил(метил)аминовый, трифторметил(этил)аминовый, трифторметил(н-пропил)аминовый, трифторметил(изопропил)аминовый, трифторметил(н-бутил)аминовый, трифторметил(втор-бутил)аминовый, дифторметил(метил)аминовый, дифторметил(этил)аминовый, дифторметил(н-пропил)аминовый, дифторметил(изопропил)аминовый, дифторметил(н-бутил))аминовый, дифторметил(втор-бутил)аминовый, дифторметил(трет-бутил)аминовый, дифторметил(трифторметил)аминовый, гидроксиметил(метил)аминовый, этил(гидроксиметил)аминовый, гидроксиметил(н-пропил)аминовый, гидроксиметил(изопропил)аминовый, н-бутил(гидроксиметил)аминовый, втор-бутил(гидроксиметил)аминовый, трет-бутил(гидроксиметил)аминовый, дифторметил(гидроксиметил)аминовый, гидроксиметил(трифторметил)аминовый, гидроксиэтил(метил)аминовый, этил(гидроксиэтил)аминовый, гидроксиэтил(н-пропил)аминовый, гидроксиэтил(изопропил)аминовый, н-бутил(гидроксиэтил)аминовый, втор-бутил(гидроксиэтил)аминовый, трет-бутил(гидроксиэтил)аминовый, дифторметил(гидроксиэтил)аминовый, гидроксиэтил(трифторметил)аминовый,

гидроксипропил(метил)аминовый, этил(гидроксипропил)аминовый,
гидроксипропил(н-пропил)аминовый, гидроксипропил(изопропил)аминовый, н-
5 бутил(гидроксипропил)аминовый, втор-бутил(гидроксипропил)аминовый, трет-
бутил(гидроксипропил)аминовый, дифторметил(гидроксипропил)аминовый,
гидроксипропил(трифторметил)аминовый радикалы.

В контексте настоящего изобретения термин алкоксикарбонил включает
10 необязательно замещенные линейные или разветвленные радикалы, каждый из
которых включает алкильный фрагмент, содержащий от 1 до 10 атомов углерода,
присоединенных к оксикарбонильному радикалу. Более предпочтительными
15 алкоксикарбонильными радикалами являются "низшие алкоксикарбонильные"
радикалы, содержащие от 1 до 8, предпочтительно - от 1 до 6 и более
предпочтительно - от 1 до 4 атомов углерода.

Алкоксикарбонильная группа обычно является незамещенной или содержит
20 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными.
Заместители предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогена,
предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы и алкоксигруппы, содержащие
25 от 1 до 4 атомов углерода.

Предпочтительные необязательно замещенные алкоксикарбонильные
30 радикалы включают метоксикарбонильный, этоксикарбонильный, н-
пропоксикарбонильный, изопропоксикарбонильный, н-бутоксикарбонильный,
втор-бутоксикарбонильный, трет-бутоксикарбонильный,
трифторметоксикарбонильный, дифторметоксикарбонильный,
35 гидроксиметоксикарбонильный, 2-гидроксиэтоксикарбонильный и 2-
гидроксипропоксикарбонильный радикалы.

В контексте настоящего изобретения термин ацил включает необязательно
40 замещенные линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 2 до 20
атомов углерода или, предпочтительно - от 2 до 12 атомов углерода,
присоединенные к карбонильному радикалу. Более предпочтительными
45 ацильными радикалами являются "низшие ацильные" радикалы, содержащие от 2
до 8, предпочтительно - от 2 до 6 и более предпочтительно - от 2 до 4 атомов
углерода. Таким образом, обычно это радикал формулы -COR.

Ацильная группа обычно является незамещенной или содержит 1, 2 или 3
50 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Заместители

предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогена, предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы и алкоксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода.

Предпочтительные необязательно замещенные ацильные радикалы включают ацетильный, пропионильный, бутирильный, изобутирильный, изовалерильный, триметилацетильный, валерильный, лаурильный, миристильный, стеарильный и пальмитильный радикалы.

В контексте настоящего изобретения термин циклоалкил включает насыщенные карбоциклические радикалы и, если не указано иное, циклоалкильный радикал обычно содержит от 3 до 7 атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Предпочтительными являются циклопропил, циклопентил и циклогексил.

Циклоалкильная группа обычно является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Заместители предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогена, предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы и алкоксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Предпочтительными карбоциклическими группами являются незамещенные.

В контексте настоящего изобретения арильная группа или фрагмент обычно представляет собой C_5 - C_{14} арильную группу или фрагмент, который может быть моноциклическим или полициклическим, такой как фенил, нафтил, антранил или фенантрин. Арильная группа обычно является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Заместители предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогена, предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы и алкоксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Предпочтительными арильными группами являются незамещенные.

В контексте настоящего изобретения гетероарильная группа или фрагмент обычно представляет собой 5- — 10-членную циклическую систему, включающую не менее одного гетероароматического цикла и содержащую не менее одного гетероатома, выбранного из группы, включающей O, S и N. Гетероарильная группа может представлять собой один цикл или два или большее количество

конденсированных циклов, в которых не менее, чем один цикл содержит гетероатом.

Примеры включают пиридинильную, пиразинильную, пиримидинильную, пиридазинильную, фурильную, оксадиазолильную, оксазолильную, имидазолильную, тиазолильную, тиадиазолильную, тиенильную, пирролильную, пиридинильную, бензотиазолильную, индолильную, индазолильную, пуринильную, хинолильную, изохинолильную, фталазинильную, нафтиридинильную, хиноксалинильную, хиназолинильную, хинолизинильную, циннолинильную, триазолильную, индолизинильную, индолинильную, изоиндолинильную, изоиндолильную, индолильную, индазольную, пуринильную, имидазолидинильную, птеридинильную пиразолильную. Предпочтительными являются оксадиазолильная, оксазолильная, пиридинильная, пирролильная, имидазолильная, тиазолильная, тиадиазолильная, фурильная, тиенильная, пиразинильная и пиримидинильная группы.

Гетероарильная группа обычно является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Заместители предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогена, предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы и алкоксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Предпочтительными гетероарильными группами являются незамещенные.

В контексте настоящего изобретения гетероциклическая группа обычно представляет собой неароматическое насыщенное или ненасыщенное C₃-C₁₀циклоалкильное кольцо, такое как 5-, 6- или 7-членное кольцо, в котором один или большее количество, например, 1, 2, 3 или 4 из атомов углерода, предпочтительно - 1 или 2 из атомов углерода заменены на гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S. Предпочтительными являются насыщенные гетероциклические группы. Гетероциклическая группа может представлять собой один цикл или два или большее количество конденсированных циклов, в которых не менее, чем один цикл содержит гетероатом.

Примеры гетероциклических радикалов включают пиперидил, пирролидил, пирролинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролил, пиразолинил, пиразолидинил, хинуклидинил, триазолил, пиразолил, тетразолил,

хроманил, изохроманил, имидазолидинил, имидазолил, оксиранил, азаридинил, 4,5-дигидрооксазолил и 3-азатетрагидрофуранил.

Примеры гетероциклических групп включают пиперидил, пирролидил, пирролинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролил, пиразолинил, пиразолидинил, хинуклидинил, триазолил, пиразолил, тетразолил, хроманил, изохроманил, имидазолидинил, имидазолил, оксиранил, азаридинил, 4,5-дигидрооксазолил и 3-азатетрагидрофуранил.

Более предпочтительные примеры включают пиперидинильную, пиперазинильную, морфолинильную, 4,5-дигидрооксазолильную, 3-азатетрагидрофуранильную, имидазолидинильную и пирролидинильную группы.

Гетероциклильная группа обычно является незамещенной или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Заместители предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогена, предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы и алкоксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Предпочтительными гетероциклильными группами являются незамещенные.

В контексте настоящего изобретения атом галогена обычно представляет собой атом хлора, фтора или брома.

Соединения формулы (I), содержащие один или большее количество хиральных центров, могут применяться в энантимерно или диастереоизомерно чистой форме или в форме смеси изомеров.

В контексте настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль - это соль с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

Фармацевтически приемлемые кислоты включают и неорганические кислоты, например, хлористоводородную, серную, фосфорную, дифосфорную, бромистоводородную, йодистоводородную и азотную кислоты, и органические кислоты, например, лимонную, фумаровую, малеиновую, яблочную, миндальную, аскорбиновую, щавелевую, янтарную, виннокаменную, бензойную, уксусную, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую и п-толуолсульфоновую кислоты. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочных металлов (например, натрия и калия) и щелочноземельных металлов (например, кальция и магния) и органические

основания, например, алкиламины, арилалкиламины и гетероциклические амины.

Все R_1 , R_2 , R_3 и R_4 обычно являются незамещенными или содержат 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Обычно, если у группы R_1 , R_2 , R_3 или R_4 имеются два или большее количество заместителей, то не более, чем один из этих заместителей является фенильной группой.

Предпочтительными заместителями для R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются атомы галогенов, предпочтительно - фтор, гидроксигруппы и алкоксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Более предпочтительно, если R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются незамещенными.

R_1 обычно обозначает водород или атом галогена, или алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. Предпочтительно, если R_1 обозначает атом водорода, атом галогена, предпочтительно - атом фтора или хлора, или метильную группу.

Согласно одному конкретному варианту выполнения настоящего изобретения в соединениях формулы (I):

- от 1 до 3 из A_1 , A_2 , A_3 и A_4 обозначают атомы азота, а остальные обозначают группы $-CR_1-$;
- G_1 обозначает группу, выбранную из группы, включающей $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-N(C_1-C_4\text{алкил})-CH_2-$;
- G_2 обозначает группу, выбранную из группы, включающей $-O-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$;
- все R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, включающей атомы водорода и галогена и гидрокси-, алкильную, алкенильную, алкинильную, алкокси-, алкилтио-, amino-, моноалкиламино-, диалкиламино-, нитро-, циано-, ацилокси-, алкоксикарбонильную, гидроксикарбонильную и ациламиногруппы, углеводородные цепи этих групп необязательно содержат один или большее количество дополнительных заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, гидрокси-, оксо-, алкокси-, алкилтио-, ациламино-, фенильную, алкоксикарбонильную, amino-, моноалкиламино-, диалкиламино- и гидроксикарбонильную группы;
- n , m и p независимо равны 0, 1 или 2;

• Y обозначает необязательно замещенный радикал, выбранный из группы, включающей алкил, циклоалкил, арил, алкил-циклоалкил, циклоалкил-алкил, арилалкил, алкиларил, алкил-циклоалкил-алкил, циклоалкил-алкил-циклоалкил, алкил-арил-алкил и арил-алкил-арил;

• Z обозначает тетразолильную группу, группу $-\text{COOR}_5$, группу $-\text{CONR}_5\text{R}_5$, группу NHSO_2R_5 или группу $-\text{CONHSO}_2\text{R}_5$, где R_5 обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из группы, включающей алкил, арил, циклоалкил, гетероциклил и гетероарил.

Согласно одному варианту выполнения настоящего изобретения в соединениях формулы (I) один из A_1 , A_2 , A_3 и A_4 обозначает атом азота, а остальные обозначают группы $-\text{CR}_1-$.

Более предпочтительно, если A_1 обозначает атом азота и A_2 , A_3 и A_4 обозначают группы $-\text{CR}_1-$. Еще более предпочтительно, если R_1 обозначает атом водорода.

Также предпочтительными являются соединения формулы (I), в которой A_4 обозначает атом азота и A_1 , A_2 и A_3 обозначают группы $-\text{CR}_1-$. Еще более предпочтительно, если R_1 обозначает атом водорода.

Если содержатся две или большее количество групп R_1 , то все R_1 являются одинаковыми или разными.

Согласно другому варианту выполнения настоящего изобретения в соединениях формулы (I) G_1 обозначает группу $-\text{CH}_2\text{O}-$.

Согласно еще одному варианту выполнения настоящего изобретения в соединениях формулы (I) G_2 выбран из группы, включающей $-\text{OCH}_2-$ и $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Обычно m равно 0 или 1, а предпочтительно равно 0. R_2 предпочтительно обозначает атом галогена или алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. Более предпочтительно, если R_2 обозначает метил, фтор или хлор. Если содержатся две или большее количество групп R_2 , то все R_2 являются одинаковыми или разными.

Обычно n равно 0 или 1, предпочтительно - 0. R_3 предпочтительно обозначает атом галогена или алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. Более предпочтительно, если R_3 обозначает метил, фтор или хлор.

Если содержатся две или большее количество групп R_3 , то все R_3 являются одинаковыми или разными.

Согласно другому варианту выполнения настоящего изобретения в соединениях формулы (I) r равно 0, 1 или 2, предпочтительно - 2. Обычно все R_4 обозначают атом галогена или алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. Более предпочтительно, если все R_4 обозначают атом галогена, наиболее предпочтительно - если они выбраны из группы, включающей F и Cl. Если содержатся две или большее количество групп R_4 , то все R_4 являются одинаковыми или разными.

Согласно еще одному варианту выполнения настоящего изобретения в соединениях формулы (I) Y обозначает группу, выбранную из группы, включающей алкил, алкил-циклоалкил-алкил и алкиларил, указанные группы необязательно могут содержать один или большее количество заместителей, выбранных из группы, включающей галогены, гидрокси-, алкокси-, аминогруппу, алкил и галогеналкил. Обычно указанные фрагменты Y являются незамещенными или содержат 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Заместители предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогенов, гидрокси- и аминогруппы и C_1 - C_4 алкоксильные, C_1 - C_4 алкильные и C_1 - C_4 галогеналкильные группы. Предпочтительно, если Y является незамещенным или содержит в качестве заместителей одну или большее количество алкильных групп, содержащих от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно, если Y обозначает незамещенный радикал.

Обычно Y обозначает незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, бензильную группу или метилциклопропилметильную группу. Наиболее предпочтительно, если Y обозначает группу, выбранную из группы, включающей $-CH_2CH_2-$ и 2-циклопропилпропил.

R_5 обычно является незамещенным или содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными. Заместители предпочтительно выбраны из группы, включающей атомы галогена, предпочтительно - атомы фтора, гидроксигруппы и алкоксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Наиболее предпочтительными заместителями являются атомы фтора. R_5 предпочтительно является незамещенным или содержит в качестве заместителей 1, 2 или 3 атома галогена, предпочтительно - 1, 2 или 3 атома фтора.

R_5 предпочтительно обозначает атом водорода или незамещенную или замещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода.

Наиболее предпочтительными группами R_5 являются водород, метил, этил и трифторметил. Если содержатся две или большее количество групп R_5 , то все R_5 могут быть одинаковыми или разными.

Z обычно обозначает тетразолильную группу, группу $-\text{COOR}_5$, группу $-\text{CONR}_5\text{R}_5$ или группу $-\text{NHSO}_2\text{R}_5$, где R_5 является таким, как определено выше. Предпочтительно, если Z обозначает тетразолильную группу, группу $-\text{COOH}$, группу $-\text{COOMe}$, группу $-\text{COOEt}$, группу $-\text{CONH}_2$ или группу $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$.

Конкретные индивидуальные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают:

3- $\{ (7-[(6,7\text{-дифторхинолин-2-ил)метокси}]-5,11\text{-дигидро}[1]\text{бензоксепино}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-5-ил)тио} \}$ пропановую кислоту,

$\{ (7-[(6,7\text{-дифторхинолин-2-ил)метокси}]-5,11\text{-дигидро}[1]\text{бензоксепино}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-5-ил)тио} \}$ уксусную кислоту,

$\{ (7-[(7\text{-хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси}]-5,11\text{-дигидро}[1]\text{бензоксепино}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-5-ил)тио} \}$ уксусную кислоту,

3- $\{ (7-[(7\text{-хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси}]-5,11\text{-дигидро}[1]\text{бензоксепино}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-5-ил)тио} \}$ пропановую кислоту,

$\{ (7-[(6,7\text{-дифторхинолин-2-ил)метокси}]-5,11\text{-дигидро}[1]\text{бензоксепино}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-5-ил)тио} \}$ метил]бензойную кислоту,

$\{ (7-[(7\text{-хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси}]-5,11\text{-дигидро}[1]\text{бензоксепино}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-5-ил)тио} \}$ метил]бензойную кислоту,

1- $\{ [(7-[(6,7\text{-дифторхинолин-2-ил)метокси}]-5,11\text{-дигидро}[1]\text{бензоксепино}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-5-ил)тио}]\text{метил} \}$ циклопропилуксусную кислоту,

3- $\{ (7-[(6,7\text{-дифторхинолин-2-ил)метокси}]-5,11\text{-дигидро}[1]\text{бензоксепино}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-5-ил)тио} \}$ -2,2-диметилпропановую кислоту,

3- $\{ (7-[(6,7\text{-дифторхинолин-2-ил)метокси}]-5,11\text{-дигидро}[1]\text{бензоксепино}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-5-ил)тио} \}$ -3-метилбутановую кислоту,

3- $\{ (7-[(E)\text{-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил}]-5,11\text{-дигидро}[1]\text{бензоксепино}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-5-ил)тио} \}$ пропановую кислоту,

1-{{(7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-
дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]метил}циклопропилуксусную
кислоту,

5 {(7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-
дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}уксусную кислоту,

7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5-{{2-(1H-тетразол-5-
10 ил)этил]тио}-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин,

1,1,1-трифтор-N-[2-({7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]- 5,11-
дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио)этил]метансульфонамид,

15 1,1,1-трифтор-N-[2-({7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]- 5,11-
дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио)этил]метансульфонамид,

3-{{(9-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-
20 дигидро[1]бензоксепино[4,3-b]пиридин-11-ил)тио}пропановую кислоту,

3-{{(9-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[4,3-
b]пиридин-11-ил)тио}пропановую кислоту,

25 1-{{(9-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-
дигидро[1]бензоксепино[4,3-b]пиридин-11-ил)тио]метил}циклопропилуксусную
кислоту,

7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5-{{2-(1H-тетразол-5-ил)метил]тио}-
30 5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин,

7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5-{{2-(1H-тетразол-5-ил)этил]тио}-
5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин,

35 3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5H-
бензо[e]пиридо[2,3-b]азепин-5-илсульфанил]-пропионовую кислоту,

3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5H-
40 бензо[e]пиридо[2,3-b]азепин-5-илсульфанил]-пропионовую кислоту,

3-[9-хлор-7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-
дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]пропановую кислоту,

45 этил-3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-
дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]пропаноат,

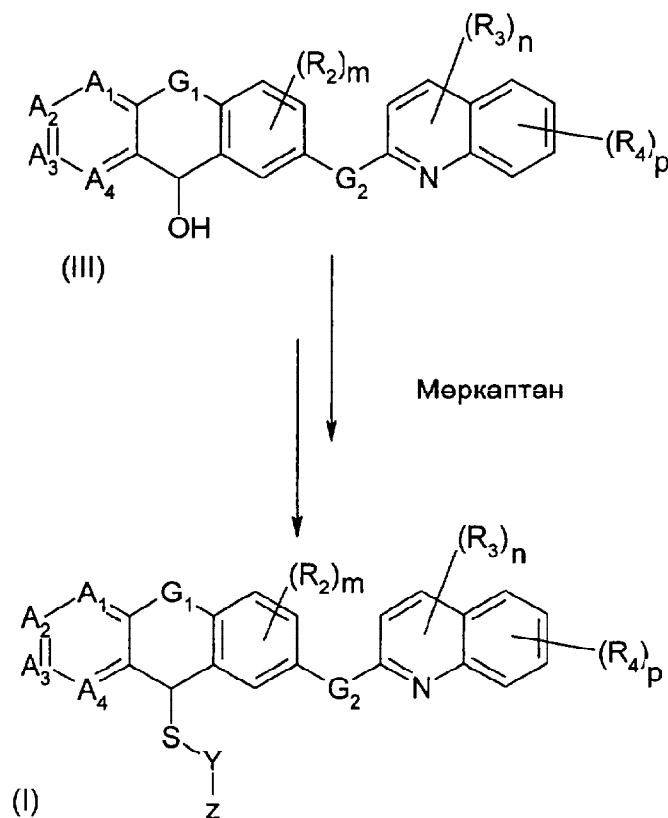
3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-
50 b]пиридин-5-ил)тио]пропанамид,

3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-2-метил-5,11-
дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]пропановую кислоту,
3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-9-фтор-5,11-
дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]пропановую кислоту,
3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-9-метил-5,11-
дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]пропановую кислоту,
3-{(7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-
дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}пропанамид,
этил-3-{(7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-
дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}пропаноат
и их фармацевтически приемлемые соли.

Другим объектом настоящего изобретения является способ синтеза для
получения соединений формулы (I), который представлен на схеме 1 и включает
синтез продуктов, предлагаемых в настоящем изобретении, через
промежуточный спирт формулы (III), который вводят в реакцию с
меркаптановым соединением и получают продукты формулы (I).

Еще одним объектом настоящего изобретения являются промежуточные
соединения (III), применимые для синтеза соединений формулы (I).

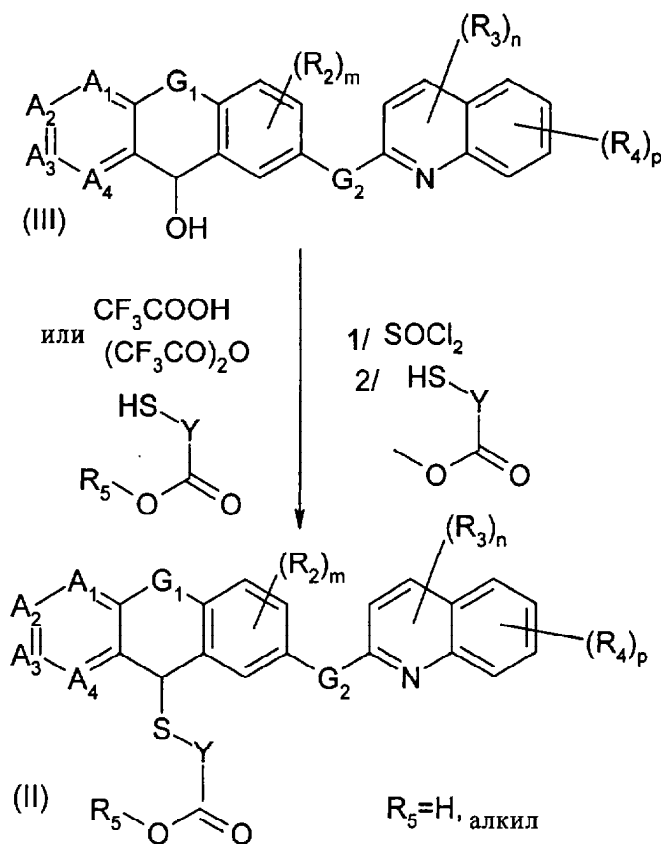
СХЕМА 1



Конкретное выполнение общего способа, представленного на схеме 1, приведено на схемах 2 - 5, на которых описан синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Если $Z = \text{COOR}_5$ или CONR_5R_5 , то соединения (II) можно получить по схемам 2 или 12; если $Z = 5\text{-тетразолил}$, то путь получения соединений (V) представлен на схеме 3. В случае $Z = \text{NHSO}_2\text{R}_5$ или $\text{CONHSO}_2\text{R}_5$ путь синтеза соединений (VII) и (IX) представлен на схемах 4 и 5 соответственно.

Схема реакции 2

СХЕМА 2



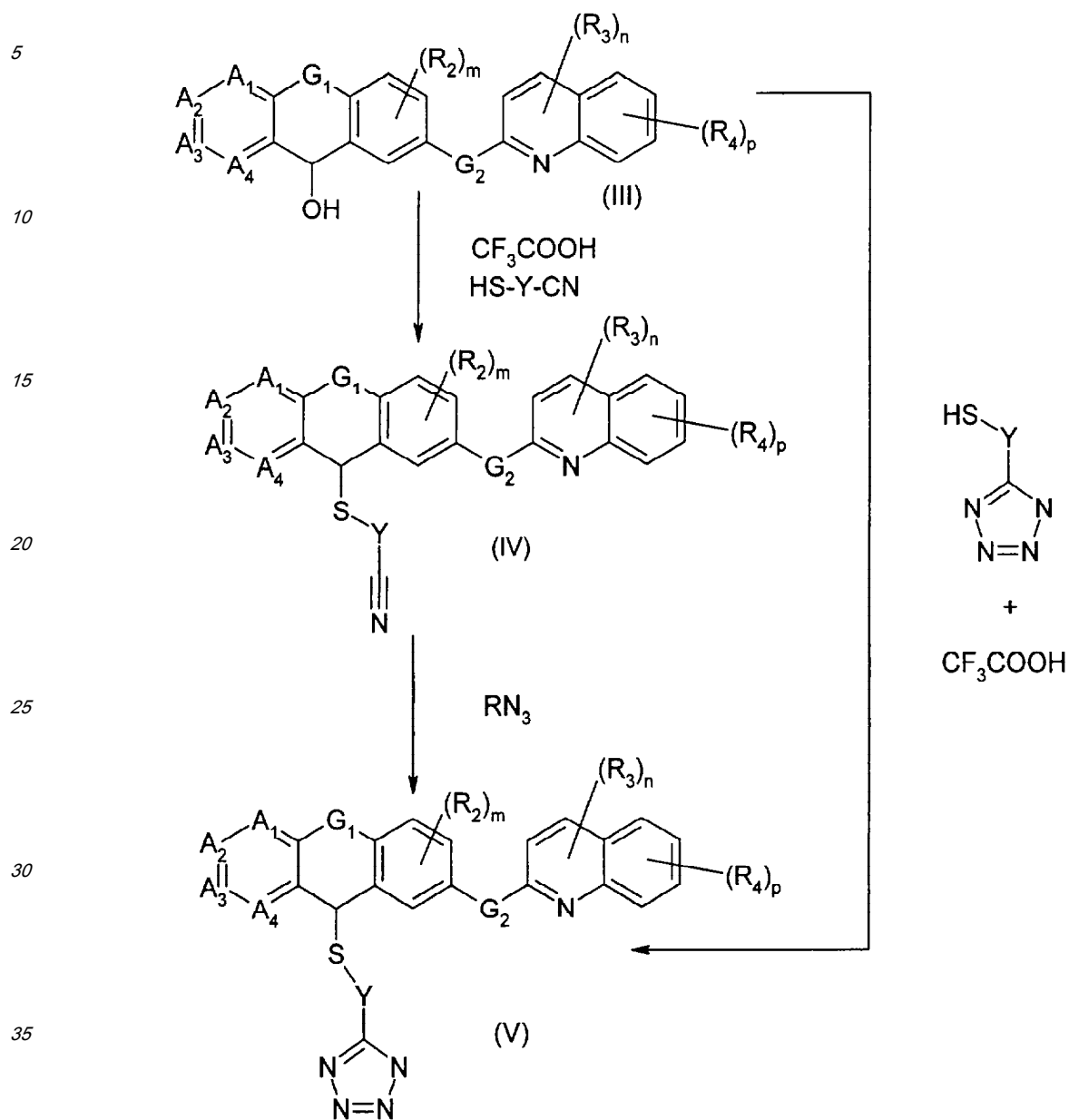
По схеме 2 соединения (II) можно синтезировать из спиртов (III) через трифторацетаты (полученные *in situ* с помощью трифторуксусной кислоты или ангидрида) или хлориды (полученные с помощью тионилхлорида). Эта реакция проводится при температуре от 0 до 70° С в органическом растворителе, предпочтительно - галогенированном, а более предпочтительно - в дихлорметане. Продукт (II) получают в виде сложного эфира ($\text{R}_5 = \text{алкил}$), если

применяется сложный меркаптоэфир, или в виде карбоновой кислоты ($R_5=H$),
если применяется меркаптокарбоновая кислота. Если необходимо гидролизовать
сложные эфиры (II) при $R_5 =$ алкил, в соответствующие кислоты (II) при $R = H$,
то предпочтительно это можно выполнить в щелочной среде (т.е. с применением
гидроксидов щелочных металлов) в системе органический растворитель/вода при
температуре от 10 до 70°C. Из органических растворителей предпочтительными
являются ТГФ (тетрагидрофуран), диоксан и алканола.

Соединения, в которых Z обозначает $-CONR_5R_5$, можно получить,
превращая соответствующую кислоту в ацилхлорид по известным методикам с
последующей реакцией ацилхлорида с амином. Например, их можно получить по
реакции амина NHR_5R_5 с ацилхлоридом, полученным из соответствующей
кислоты (II).

Схема реакции 3

CXEMA 3



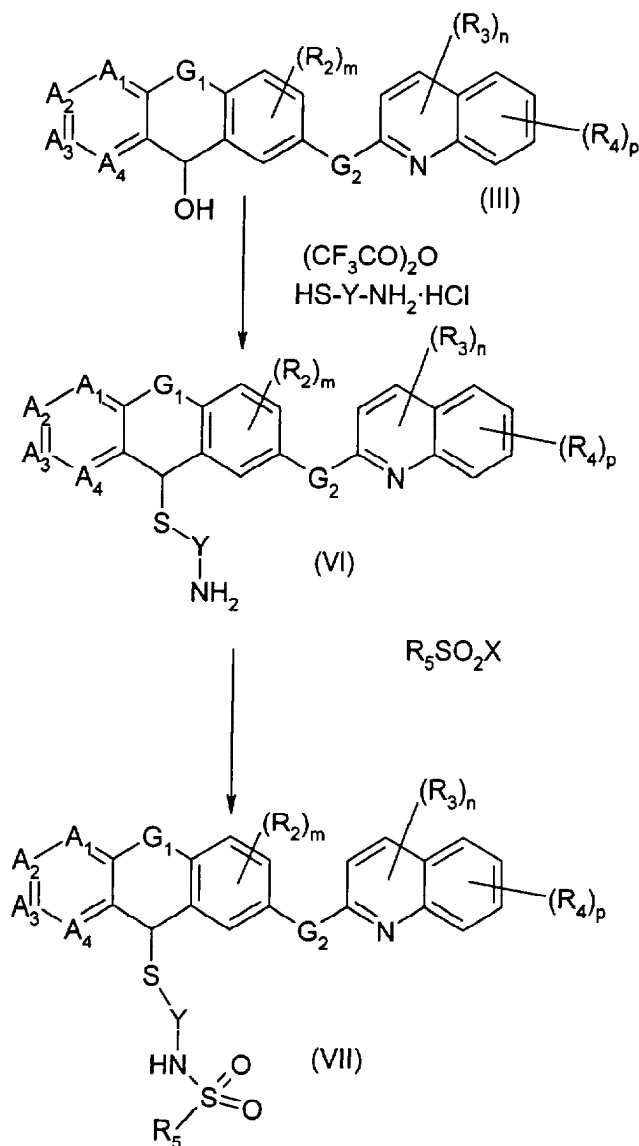
На схеме 3 представлены два альтернативных способа получения
 40 тетразолильных производных. В первом способе (показан на левой стороне
 схемы) нитрилы (IV) получают из спиртов (III) способом, очень сходным с
 описанным для сложных эфиров (II), но с применением меркаптонитрилов
 45 вместо соответствующих сложных меркаптоэфиров. Тетразолы (V) получают из
 нитрилов (IV) с использованием азидов, таких как азид щелочного металла или
 оловоорганический азид, с необязательным прибавлением кислотного
 50 соединения, такого как кислота Льюиса, или соли аммония. Эту реакцию можно

провести с использованием или без использования растворителя при температуре от 25 до 150°C.

В альтернативном способе (показан на правой стороне схемы) тетразолильные соединения (V) получают в одну стадию из спиртов (III) по реакции с тетразолилмеркаптанами при условиях, очень сходных с описанными для стадии, приводящей от соединений (III) к соединениям (IV).

Схема реакции 4

СХЕМА 4

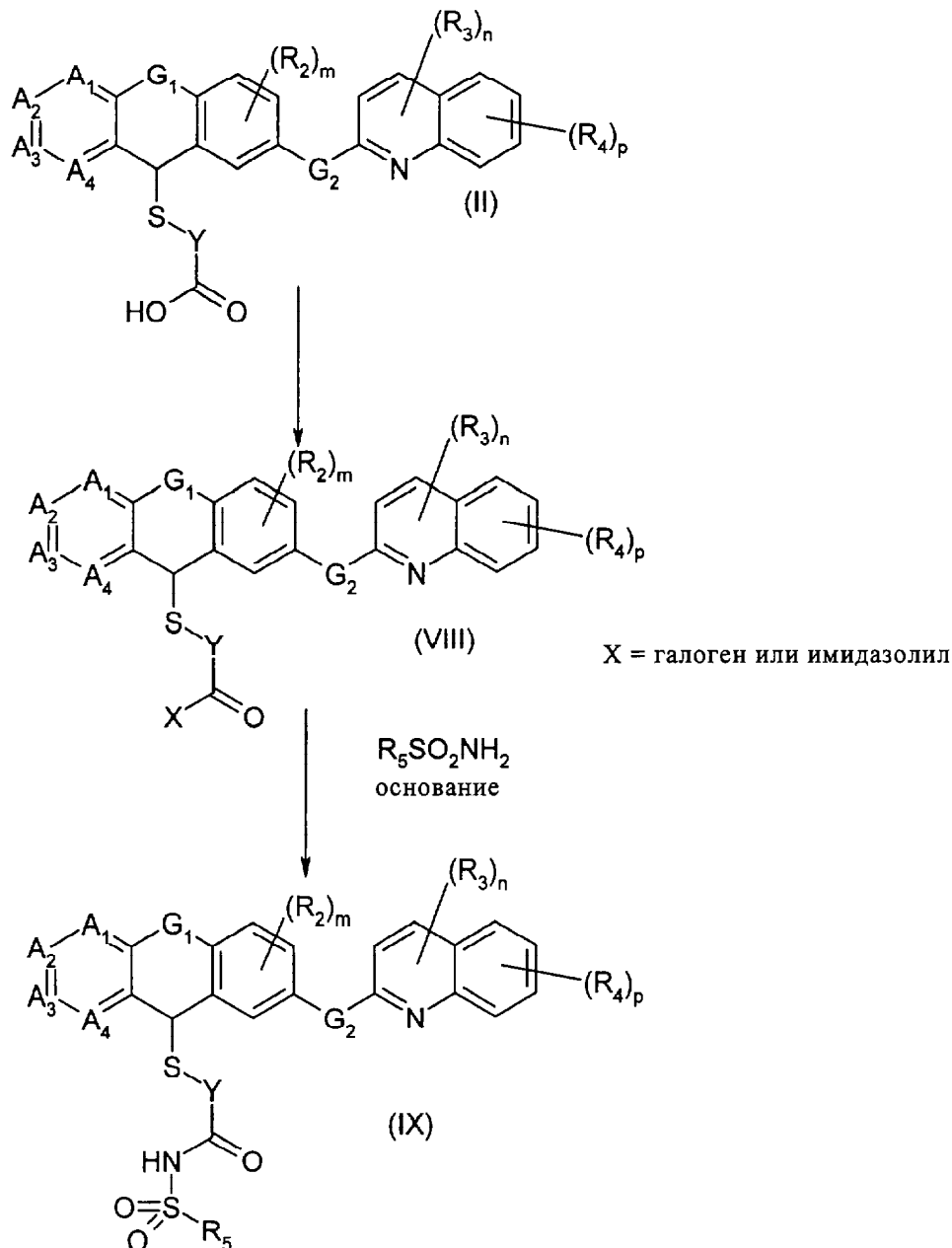


По методике, представленной на схеме 4, амины (VI) получают способом, очень сходным с описанным для сложных эфиров (II) или нитрилов (IV), но с применением меркаптоамингидрохлорида вместо соответствующих сложных

меркаптоэфиров или меркаптонитрилов. Сульфонамиды (VII) можно синтезировать из амина (VI), полученного на предыдущей стадии, прямым ацилированием сульфонилгалогенидом или ангидридом в присутствии поглотителя кислоты, такого как третичный амин. Эта реакция проводится в инертном растворителе, таком как ТГФ, ДМФ (диметилформамид) или Cl_2CH_2 , при температуре от 0 до 100°C .

Схема реакции 5

СХЕМА 5



По методике, представленной на схеме 5, карбоновые кислоты (II) сначала превращают в активированную форму (VIII), такую как ацилгалогенид или

имидазolid. Затем этот промежуточный продукт вводят в реакцию с сульфонамидом в щелочной среде и получают ацилсульфонамид (IX).

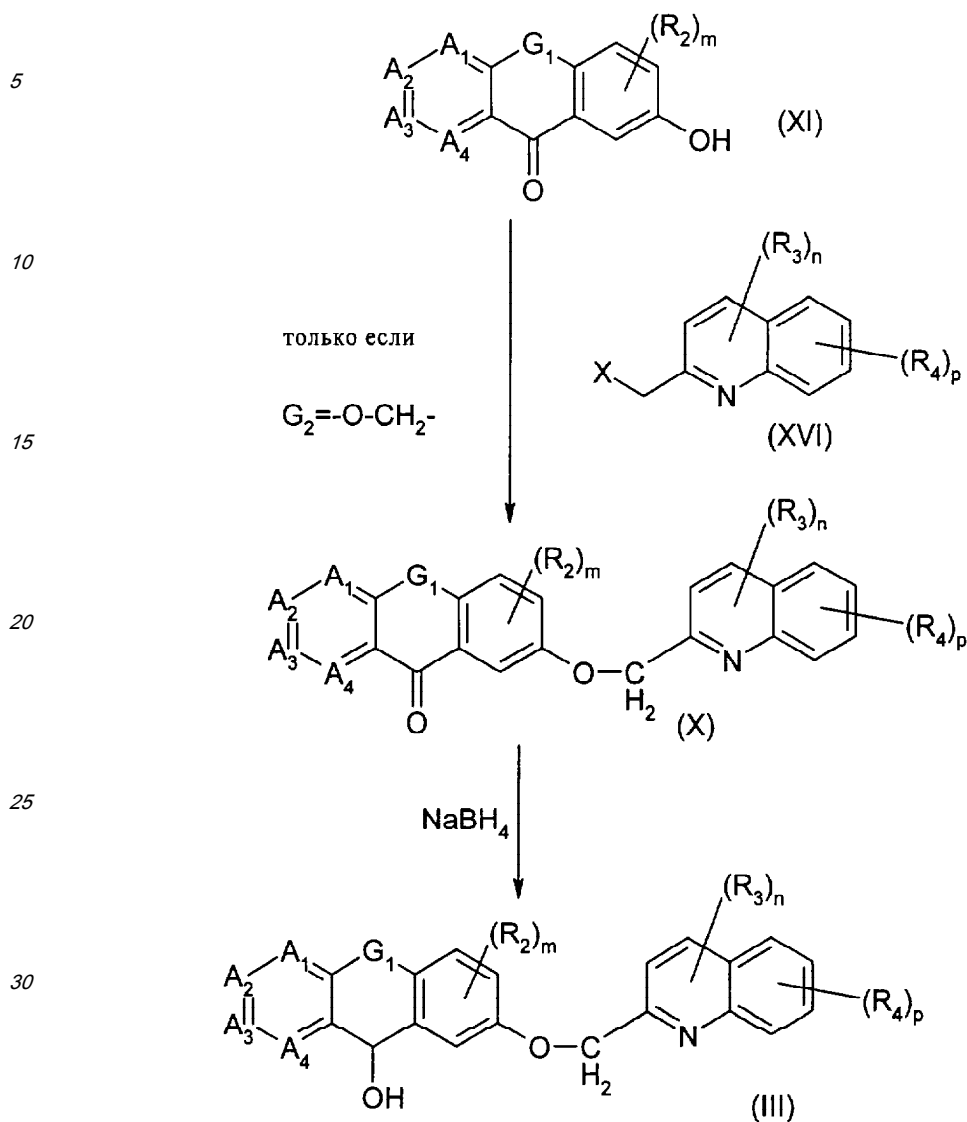
В приведенных выше путях синтеза соединений (I), предлагаемых в настоящем изобретении, в качестве исходного вещества используется спирт формулы (III). Спирты формулы (III) можно синтезировать с помощью целого ряда альтернативных методик.

Альтернативные пути синтеза спиртов (III) включают стадию, на которой спирты получают восстановлением соответствующих кетонов (X) путем восстановления по известным методикам, таким как обработка борогидридом натрия в низших спиртах или их смесях с ТГФ при температурах от 0 до 25°C.

В зависимости от природы группы G2 для получения кетонов (X) можно использовать целый ряд путей. Можно использовать схемы 6 и 7 при G₂, обозначающем -O-CH₂, можно использовать схему 8, если G2 обозначает -CH₂-CH₂- или -CH=CH-, можно использовать схему 9, если G2 обозначает -CH=CH- и, наконец, можно использовать схему 10, если G1 и G2 обозначают -CH₂-CH₂-.

Схема реакции 6

СХЕМА 6



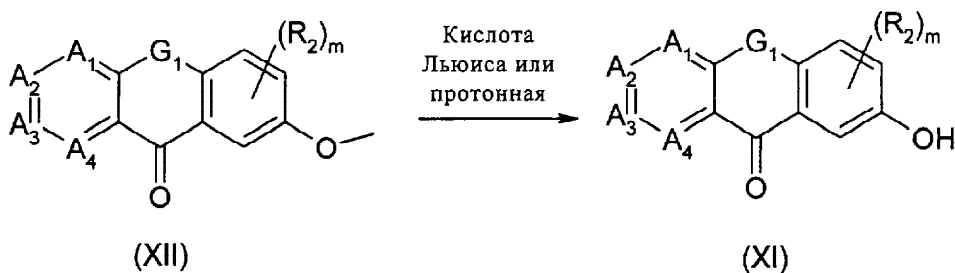
Можно использовать схему 6, если G_2 обозначает $-O-CH_2$. В этом случае кетоны (X) можно получить алкилированием соответствующих фенолов (XI) 2-галогенметилхинолинами, которые получают галогенированием в соответствии с описанием в работе J. Med. Chem. (1992), 35, 3822-3844.

Реакцию алкилирования фенолов (XI) с получением соединений (X) проводят в присутствии карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия или цезия, или, альтернативно, путем предварительного получения соли фенола с помощью алкоксида металла, гидрида натрия или другого щелочного реагента. Эту реакцию можно провести в различных растворителях, таких как ДМФ, алифатические кетоны и т. п. в диапазоне температур от 0 до 100°C .

Фенолы (XI) получают из соответствующих метоксипроизводных (XII) по известным методикам, таким как обработка кислотами Льюиса, такими как трифторид бора, или протонными кислотами, такими как бромистоводородная кислота, как это представлено на схеме 7а, или по пути синтеза, представленном на схеме 7б.

Схема реакции 7а

СХЕМА 7а



Реакцию деметилирования с переходом от (XII) к (XI), представленная на схеме 7, можно провести в галогенированном растворителе в диапазоне температур от -60 до 30°C (с использованием кислот Льюиса) или, с использованием бромистоводородной кислоты при 100-150°C.

Метоксипроизводные (XII) получают по методикам, описанным в литературе; например, в работах Synthesis, 1997(1), 113-116; J. Med. Chem., 1995, 38 (3), 496-507; DD 80449 (CA 76, 85803); Arzneim.-Forsch. (1972), 22(1), 133-7.

Схема реакции 7б

СХЕМА 76

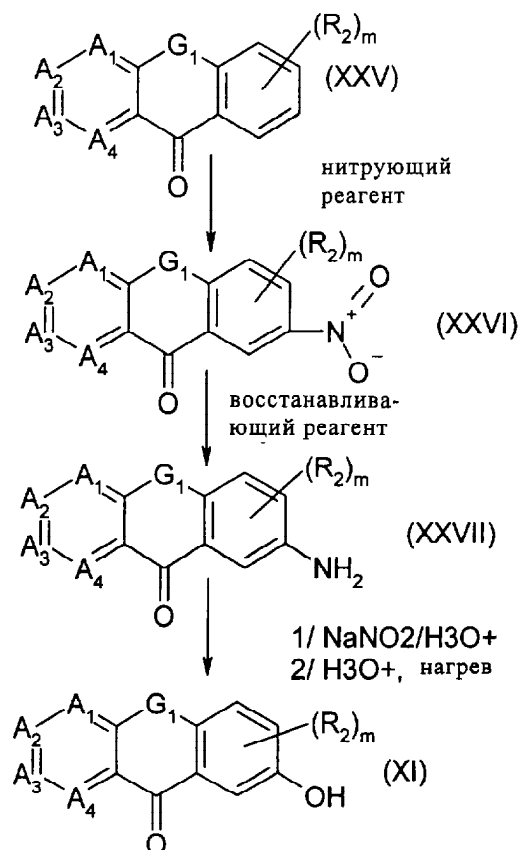
5

10

15

20

25



30

35

40

45

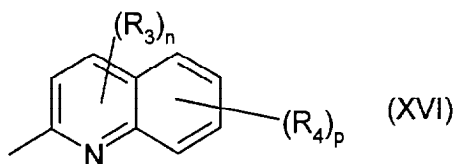
По этой схеме синтеза соединение (XXV) (которое можно получить в соответствии с DD 80449; CA 76:85803) нитруют с получением соответствующего нитропроизводного (XXVI) с помощью нитрующего реагента, например, нитрата щелочного металла в среде серной кислоты при температуре от -20 до 25°C . Затем нитропроизводное (XXVI) восстанавливают в амин (XXVII), например, с помощью хлорида олова (II) в уксусной кислоте в диапазоне температур от 30 до 120°C . Амин (XXVII) превращают в фенол (XI) через соответствующую диазониевую соль, которую получают обработкой амина в кислой среде, например, в уксусной кислоте, нитритом натрия при температурах от 5 до 40°C . Разложение диазониевой соли проводят *in situ* обычно при кипячении с обратным холодильником.

Схема реакции 8

50

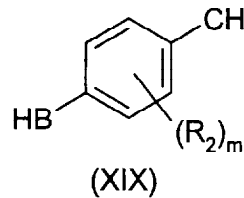
СХЕМА 8

5

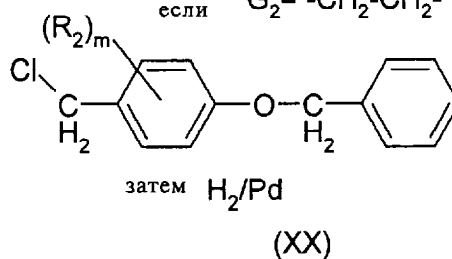


10

если $G_2 = -CH=CH-$

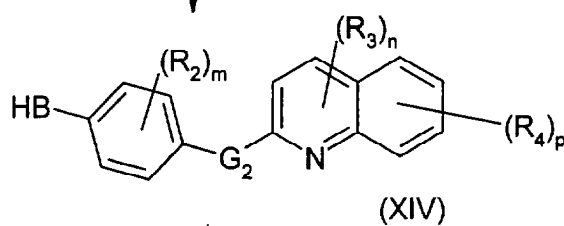


если $G_2 = -CH_2-CH_2-$

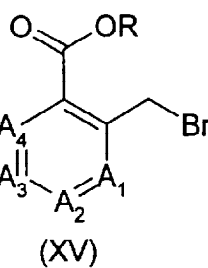


15

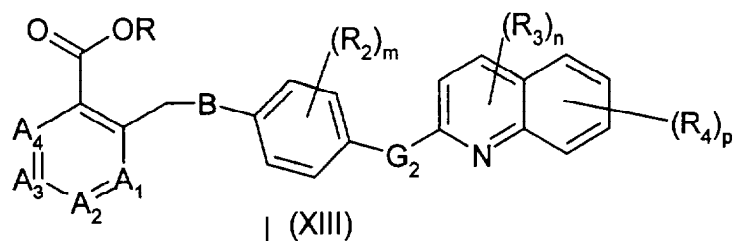
$B=O, S$



20

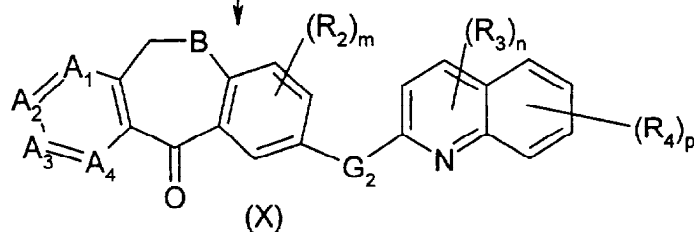


25



35

$B=O, S$



40

45

50

Синтез (X), в котором G₂ не обозначает -O-CH₂- и G₁ обозначает -CH₂-O- или -CH₂-S-, осуществляется путем циклизации соединения (XIII), как это
5 показано на стадии 3 схемы синтеза 8. Соединения (XIII) синтезируют по реакции фенола или тиофенола (XIV) с бензилгалогенидом (XV), как это
показано на стадии 2 схемы 8. Фенолы или тиофенолы (XIV), в свою очередь, получают из соответствующих хинальдинов по реакции с 4-
10 гидроксibenзальдегидом (XIX) (где G₂ обозначает -CH=CH-) или с 4-бензилоксибензилхлоридом (XX) с последующим дебензилированием (где G₂ обозначает -CH₂-CH₂-), что представлено на стадии 1 схемы 8.

15 Хинальдины (XVI), в свою очередь, получают в соответствии с работой J. Heterocycl. Chem (1993), 301(1), 17-21.

На схеме 8 стадию, включающую конденсацию хинальдинов (XVI) с п-метоксибензальдегидом (XIX), проводят в ксилоле с уксусным ангидридом в качестве конденсирующего реагента в диапазоне температур от 100 до 200°C и
20 затем проводят щелочной гидролиз образовавшегося фенилацетата.

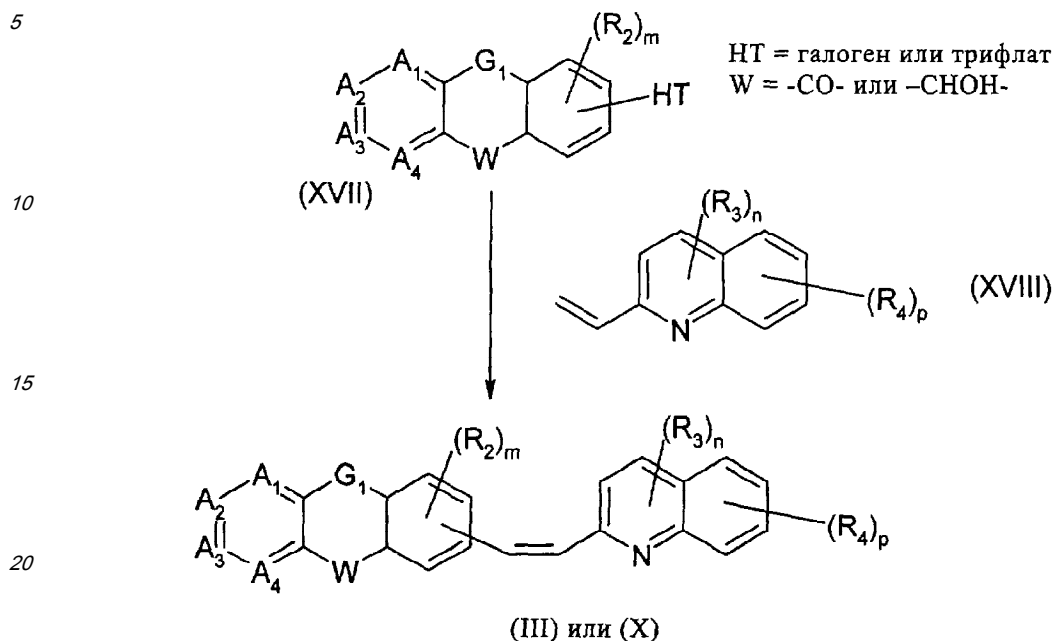
25 Реакция между хинальдинами (XVI) и п-бензилоксибензилхлоридом (XX) проводят в присутствии сильного основания, такого как диизопропиламид лития, и обычно ее проводят в ТГФ в качестве растворителя в диапазоне температур от -60 до 50°C.

30 Последующая реакция включает алкилирование фенолов или тиофенолов (XIV) бензилбромидом (XV) и ее проводят в присутствии карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия или цезия, или путем предварительного
35 получения соли фенола с помощью алкоксида металла, гидрида натрия или другого щелочного реагента. Эту реакцию можно провести в различных растворителях, таких как ДМФ, алифатические кетоны и т. п., в диапазоне
40 температур от 0 до 100°C.

Циклизацию производных кислот (XIII) в кетоны (X) также можно провести различными путями, например, сначала получая активный ангидрид с помощью
45 трифторуксусного ангидрида, а затем обрабатывая его кислотой Льюиса, такой как трифторид бора, или путем непосредственной обработки конденсирующим реагентом, таким как полифосфорная кислота. Реакцию проводят в
50 галогенированных растворителях или без растворителя в диапазоне температур от 50 до 150°C.

Схема реакции 9

СХЕМА 9

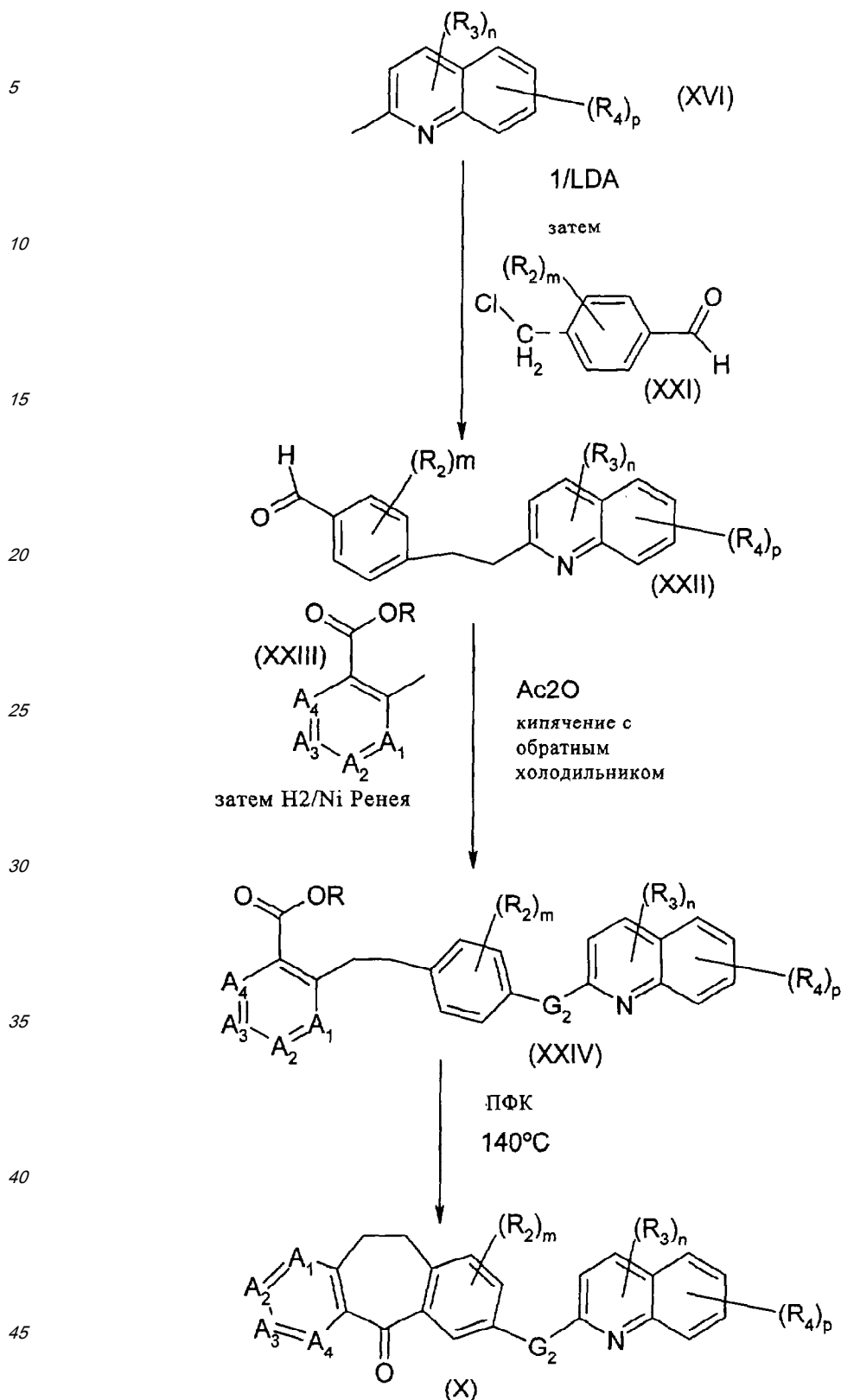


25 Синтез (III) или (X), когда G_2 обозначает $-\text{CH}=\text{CH}-$, также можно провести с помощью реакции сочетания соответствующего галогенидного или трифторметансульфонильного (трифлат) производного (XVII) с 2-винилхинолином (XVIII), как это представлено на схеме 9.

30 Реакцию сочетания, представленную на схеме 9, проводят с бромпроизводными, которые можно получить по приведенным в литературе методикам, таким как описанные в WO 89/10369, J. Heterocycl. Chem. (1986), 23, 257 или J. Med. Chem. (1995), 38, 496, или с использованием трифторметансульфонильных производных, которые можно получить из фенольных производных (XI). Реакция сочетания катализируется солями палладия и триарилфосфинами и проводится в инертном растворителе, таком как диметилформамид, ТГФ или диоксан, при температуре от 25 до 200°C.

Схема реакции 10

СХЕМА 10



Синтез (X), в котором G1 и G2 обозначают $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, проводят с помощью циклизации соединения (XXIV), как это представлено на стадии 3 схемы синтеза 10. Соединения (XXIV) синтезируют по реакции альдегида (XXII) с о-

метил(аза)бензоатом (XXIII), как это представлено на стадии 2 схемы 10.

Альдегиды (XXII), в свою очередь, получают из соответствующих хинальдинов (XVI) по реакции с о-хлорметилбензальдегидами (XXI), как это представлено на
5 стадии 1 схемы 10.

Хинальдины (XVI), в свою очередь, получают в соответствии с работой J. Heterocycl. Chem (1993), 301(1), 17-21.

На схеме 10 стадию, включающую конденсацию хинальдинов (XVI) с о-хлорметилбензальдегидами (XXI), проводят в присутствии сильного основания, такого как диизопропиламид лития, и обычно ее проводят в ТГФ в качестве
15 растворителя в диапазоне температур от -60 до 50°C .

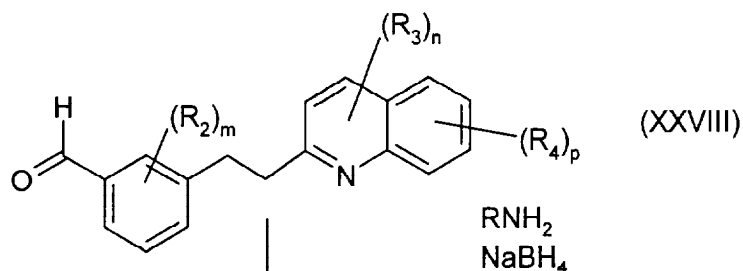
Последующая реакция включает конденсацию альдегидов (XXII) с о-метил(аза)бензоатом (XXIII) и проводится в присутствии уксусного ангидрида в
20 диапазоне температур от 100 до 200°C , обычно при кипячении с обратным холодильником.

Циклизацию производных кислот (XXIV) в кетоны (X) также можно
25 провести различными путями, например, сначала получая активный ангидрид с помощью трифторуксусного ангидрида, а затем обрабатывая его кислотой Льюиса, такой как трифторид бора, или путем непосредственной обработки
30 конденсирующим реагентом, таким как полифосфорная кислота. Реакцию проводят в галогенированных растворителях или без растворителя в диапазоне температур от 50 до 150°C .

Схема реакции 11

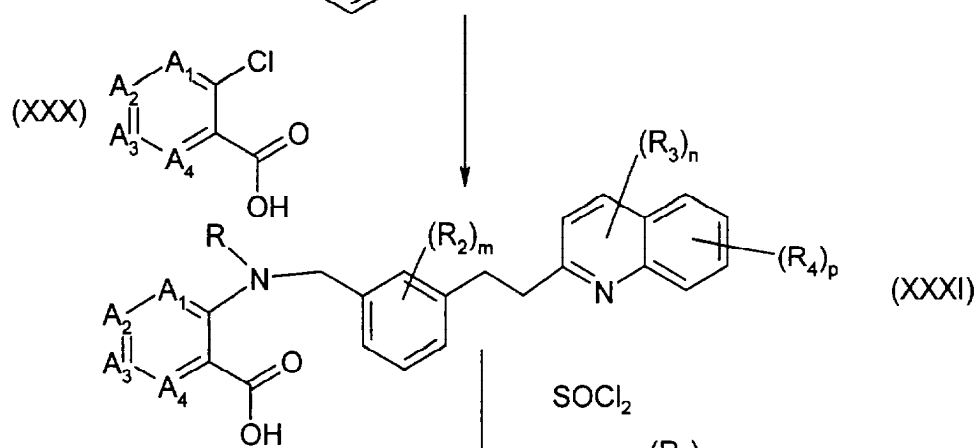
CXEMA 11

5



10

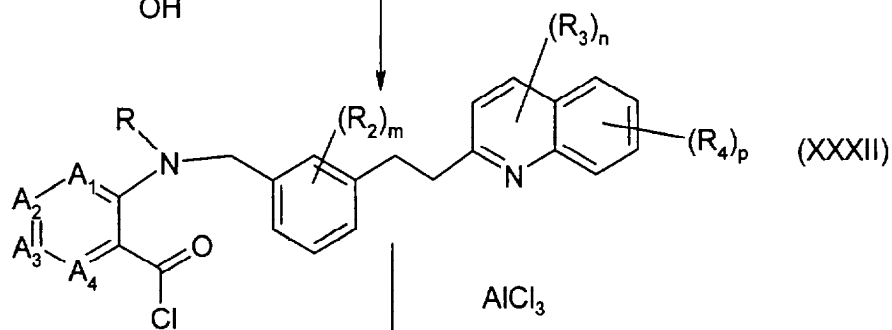
15



20

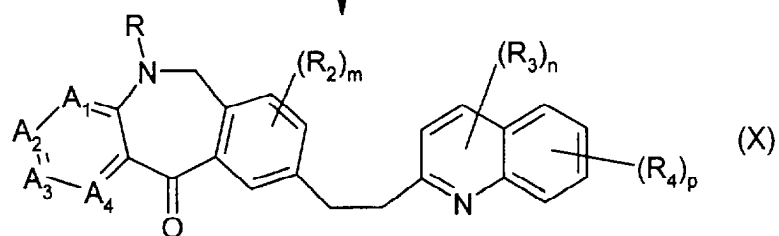
25

30



35

40



45

Синтез (X), где G_2 обозначает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и G_1 обозначает $-\text{NR}-\text{CH}_2-$,
 проводят по пути синтеза, представленном на схеме 11.

50

Альдегиды (XXVIII) получают в соответствии с работой J.Med.Chem., 1992, 35(21), 3832.

Эти альдегиды превращают в амины (XXIX) с помощью восстановительного алкилирования в спиртовой среде (обычно в метаноле или этаноле) с использованием борогидрида натрия в качестве восстановительного реагента в диапазоне температур от 5 до 30°C.

Реакция аминов (XXIX) с хлорированными карбоновыми кислотами (XXX) в высококипящем растворителе, таком как хлорбензол, в диапазоне температур от 100 до 140°C дает промежуточные карбоновые кислоты (XXXI).

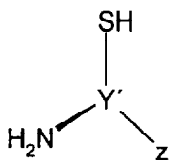
Карбоновые кислоты (XXXI) вводят в реакцию с хлорирующим реагентом, таким как тионилхлорид или оксалилхлорид, при наличии или отсутствии растворителя (обычно хлорированного растворителя) в диапазоне температур от 10 до 50°C и получают соответствующие ацилхлориды (XXXII).

Наконец, ацилхлориды (XXXII) циклизуют в кетоны (X) с использованием кислоты Льюиса в качестве катализатора, в обычном растворителе для реакции Фриделя-Крафтса, таком как сероуглерод или хлорированный растворитель, в диапазоне температур от 0 до 50°C.

Схема реакции 12

СХЕМА 12

Как уже было отмечено, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут существовать в двух энантиомерных формах. Способы, описанные на схемах 2 - 4, можно модифицировать так, чтобы выполнить синтез энантиомерных форм. Модификация заключается в том, что меркаптан, обладающий хиральным центром, используют для тиоэтерификации гидроксильной группы трициклических спиртов (III). Соединения, содержащие хиральный центр, обладают общей формулой (XXXV)

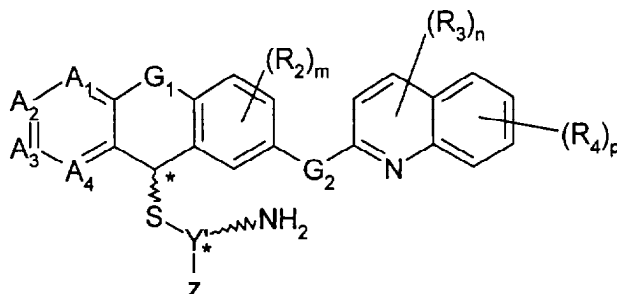


(XXXV)

в которой Y' обозначает радикал, определенный под обозначением Y, в котором один атом водорода, присоединенный к одному из атомов углерода, замещен на аминогруппу с получением соединения, обладающего специфической

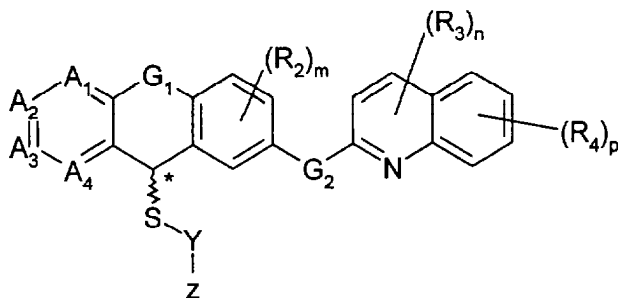
стереохимией по атому углерода, у которого замещен атом водорода.

Применение соединения (XXXV), обладающего хиральным центром, позволяет
 5 получить соединения (II), (V), (VII), (IX), содержащие два хиральных центра:
 один на атоме углерода трициклической кольцевой системы, к которому
 присоединен атом серы, и другой на хиральном атоме углерода радикала Y', как
 это представлено ниже:



Одновременное наличие этих двух хиральных центров приводит к
 20 образованию четырех разных диастереоизомеров, которые можно разделить
 обычными физическими способами, такими как кристаллизация или
 хроматография. После разделения аминогруппу удаляют путем дезаминирования
 25 с помощью методик, известных в данной области техники.

Это дает хиральные соединения:



Пример пути синтеза для случая, когда Z = COOR₅, представлен на схеме 12.

В этом случае дезаминирование можно выполнить путем непосредственного
 40 дезаминирования аминогруппы с помощью гидросиламин-О-сульфоновой
 кислоты в водной щелочной среде, как это описано в J.Am.Chem.Soc. 1978, 341-
 2, или с помощью йодида самария (II), как это описано в Chem.Comm. 1999,
 45 1065-6. Дезаминирование также можно выполнить путем восстановления
 соответствующего диазопроизводного с помощью йодистоводородной кислоты
 (J.Am.Chem.Soc. 1943, 65, 1516; J.Chem.Soc. 1954, 3617) или
 50 трибутилового гидрида (Tetrahedron 2000, 56(38), 7457-7461; Bull.Korean
 Chem.Soc. 1993, 14(6), 664-5). Другая стратегия заключается в восстановлении

5 диазопроизводного в соответствующий гидразон с помощью борогидрида натрия
в органическом растворителе, предпочтительно - ТГФ, и последующем
восстановлении метилена путем обработки основанием, предпочтительно -
10 вторичным амином, таким как ДБУ (1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-ен) или N-
метилморфолин. Диазапроизводное получают из соответствующего амина
(XXXIII) путем обработки алкилнитритом, предпочтительно - изоамилнитритом,
15 в инертном растворителе, предпочтительно - хлороформе или дихлорметане, и в
присутствии органической кислоты, предпочтительно - уксусной кислоты, как
это описано в Tetrahedron Lett. 1971, 47, 4495-8. Альтернативно,
20 аминопроизводные (XXXIII) можно превратить в соответствующие изонитрилы
через формамиды с помощью оксихлорида фосфора или дифосгена
(J.Chem.Research 1982, 79-80; J.Org.Chem. 1972 (37/2), 187-190) и затем
восстановить трибутилоловогидридом, как это описано в Synthesis 1980, 68-70.

CXEMA 12

5

10

15

20

25

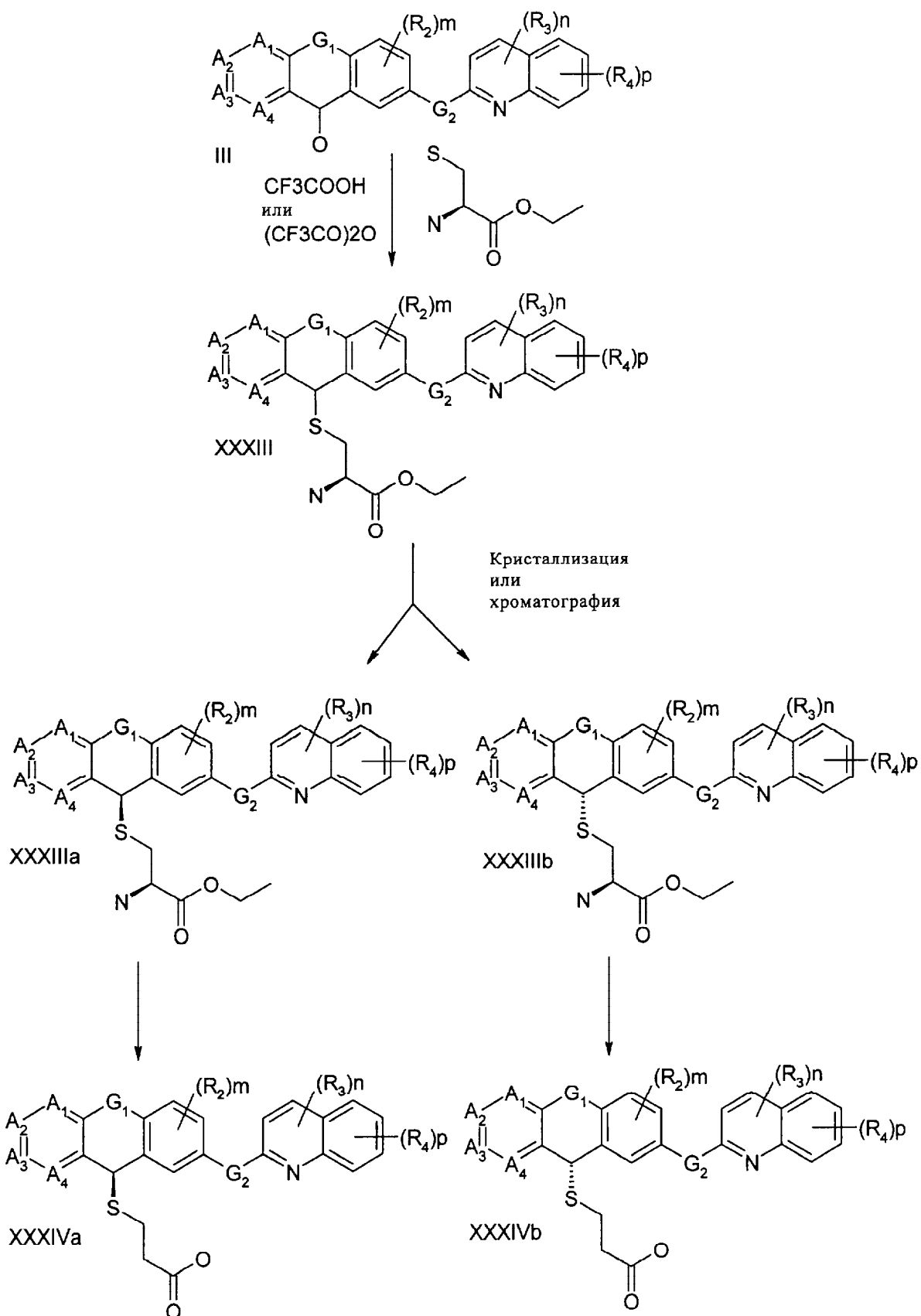
30

35

40

45

50



L-Цистеинильное производное (XXXIII) получают из спиртов (III) и гидрохлорида этилового эфира L-цистеина в кислой среде. Эта реакция проводится в условиях, очень сходных с описанными для схемы синтеза 1 (с помощью трифторуксусной кислоты или ангидрида или соответствующего хлорпроизводного). Соответствующие диастереоизомеры соединения (XXXIII) разделяют с помощью кристаллизации в различных растворителях различного диапазона полярности или с помощью хроматографии на колонке с силикагелем. Дезаминирование обоих изомеров (XXXIII) в энантиомеры (XXXIV) проводится по любому из альтернативных путей, описанных выше.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Методика связывания CysLT₁/ LTD₄ (приготовление мембран легких морских свинок)

Морских свинок умерщвляли и извлекали ткани легких. Соединительную ткань, трахею, крупные кровеносные сосуды и крупные бронхи удаляли и оставшуюся ткань, в основном паренхиму, гомогенизировали в 20 объемах 10 mM TRIS (трис(гидроксиметиламино)метан) pH 7,4, содержащем 0,25 M сахарозы, 0,25 mM фенилметилсульфонилфторида, 155 мкг/мл бензолкарбоксимиды, 5 мкг/мл соевого ингибитора трипсина и 100 мкг/мл бацитрацина (рабочий буфер) в ULTRA-TURRAX T25 при 13500 оборотов/мин. Гомогенизат центрифугировали при 1000 × g в течение 10 мин при 4°C. Полученную надосадочную жидкость фильтровали через стерильную ткань и дополнительно центрифугировали в течение 15 мин при 40000 × g при 4°C. Полученную таблетку повторно суспендировали в 10 объемах рабочего буфера, гомогенизировали с помощью Potter (1100 оборотов/мин) и проводили заключительную стадию центрифугирования в течение 30 мин при 40000 × g при 4°C. Эту таблетку мембран окончательно повторно суспендировали в 10 объемах 10 mM TRIS и 10 mM PIPES (1,4-пиперазинбис(этансульфокислота)) pH 7,4 и гомогенизировали с помощью Potter (1100 оборотов/мин). Концентрацию белка определяли по методике BRADFORD с использованием набора для анализа белков Bio-Rad с БСА (бычий сывороточный альбумин) в качестве стандарта. Аликвоты белка хранили замороженными при -80°C.

Анализ радиолигандного связывания

[³H]LTD₄ (136,9 Ки/ммоль) получали от фирмы NEN.

Анализы проводили в равном 250 мкл конечном объеме 10 мМ PIPES pH 7,5, содержащем 10 мМ CaCl₂, 10 мМ MgCl₂, 50 мМ NaCl, 2 мМ L-цистеина, 2 мМ глицина и 300 пМ [³H]LTD4. Смесь для анализа также содержала 200 мкг белка мембраны легких/лунка планшета. Неспецифическое связывание определяли в присутствии зафирлукаста 10 мкМ.

Анализы проводили непосредственно в планшетах Millipore Multiscreen GF/B, предварительно смоченных буфером для анализа в количестве 200 мкл/лунка при комнатной температуре. Инкубацию проводили в течение 30 мин при комнатной температуре при непрерывном встряхивании. Разделение связанного и свободного [³H]LTD4 проводили фильтрованием через планшеты, которые затем трижды промывали с помощью 175 мкл промывочного раствора, включающего 10 мМ TRIS, содержащего 100 мМ NaCl, при 4°C. Планшеты сушили и проводили подсчеты в жидкостном сцинтилляционном счетчике TRILUX Microbeta фирмы Wallac.

Специфическое связывание обычно составляло 80-90% от полного связывания.

Результаты приведены в таблице I.

ТАБЛИЦА I

Пример	IC ₅₀ нМ
1	0,38
3	0,27
4	0,28
7	0,14
8	0,50
9	0,59
11	0,27
12	0,35
18	0,33
23	0,34
24	0,60
25	0,67
28	2,00
33	0,50
34	1,20
35	0,35
40	0,50
43	3,40
44	0,20

Пример	IC ₅₀ нМ
Соединение А	0,51
Соединение В	0,52

Соединение А представляет собой 3-[2-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-6,11-дигидро[1]дибензоксепин-11-ил)тио]пропановую кислоту, описанную в EP 0685478A1.

Соединение В представляет собой (1-{1-{3-[2-(7-хлорхинолин-2-ил)-винил]-фенил}-3-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)-фенил]-пропилсульфанилметил}-циклопропил)-уксусную кислоту.

Вызванная LTD4 проницаемость микрососудов у морских свинок

Самцам морских свинок Dunkin-Hartey (450-500 г), голодавшим в течение 18 ч, исследуемое соединение вводили перорально с помощью желудочного зонда за 4 ч до анестезирования уретаном (15%, внутривенно, 10 мл/кг). Левую яремную вену катетеризировали при анестезии. Через 5 мин внутривенно вводили краситель эванс голубой (40 мг/кг). Еще через 5 мин животным вводили LTD4 (1 мкг/кг, внутривенно) для индуцирования проницаемости микрососудов дыхательных путей. Еще через 5 мин животных обескровливали путем разрезания левого предсердия и сосудистое русло промывали путем перфузии 50 мл физиологического раствора через левый желудочек при давлении, равном 150 см Н₂O. Затем вырезали трахею и проводили инкубацию в формамиде в течение 20 ч при 55°C для экстрагирования красителя эванса голубого из ткани. Проницаемость микрососудов определяли с помощью оптической спектрофотометрии проникшего из сосудов в ткань красителя при 620 нм.

Результаты приведены в таблице II.

ТАБЛИЦА II

Пример	ED ₅₀ мг/кг
1	0,009
4	0,030
7	0,013
9	0,018
11	0,0013
23	0,002
24	0,010
34	0,018

Пример	ED ₅₀ мг/кг
35	0,009
Соединение А	0,010
Соединение В	0,008

Соединение А представляет собой 3-[2-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-6,11-дигидро[1]добензоксепин-11-ил)тио]пропановую кислоту, описанную в EP 0685478A1.

Соединение В представляет собой имеющийся в продаже ингибитор LTD4 Montelukast: 1-[[[(1R-1-[3-[(1E)-2-(7-хлор-2-хиолинил)этинил]фенил]-3-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]пропил]тио]метил]циклопропануксусную кислоту.

Результаты, представленные в таблицах I и II, показывают, что соединения формулы (I) являются активными антагонистами лейкотриена D4 и поэтому применимы при лечении или предупреждении патологических состояний, заболеваний и нарушений, для которых известно, что их протекание облегчается путем ингибирования LTD4, таких как бронхиальная астма, аллергический и круглогодичный аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких, крапивница, атопический дерматит, мигрень, вирусный бронхолит, вызванный РСВ, муковисцидоз, эозинофильный гастроэнтерит, фибромиалгия А и интерстициальный цистит.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно применять в комбинации с другими лекарственными препаратами, для которых известно, что они эффективны при лечении этих заболеваний. Например, в комбинации с триптанами или ингибиторами COX-2 при лечении мигрени; с антагонистами H1 при лечении аллергических заболеваний, таких как ринит или крапивница; или с ингибиторами PDE IV при лечении аллергических заболеваний, астмы или хронического обструктивного заболевания легких.

Соответственно, другим вариантом выполнения настоящего изобретения является применение соединений формулы (I) при изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения или предупреждения патологических состояний, заболеваний и нарушений, для которых известно, что их протекание облегчается путем ингибирования LTD4, а также способ лечения субъекта, страдающего от патологического состояния или заболевания, протекание

которого облегчается путем ингибирования LTD4, который включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые в качестве активного ингредиента включают не менее, чем одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем, таким как носитель или разбавитель. Активный ингредиент может составлять от 0,001 до 99 мас.%, предпочтительно - от 0,01 до 90 мас.% от композиции в зависимости от характера композиции и того, следует ли проводить дополнительное разбавление перед введением. Предпочтительно, чтобы композиция изготавливалась в форме, пригодной для перорального, местного, назального, ректального, подкожного введения или введения путем инъекции.

Фармацевтически приемлемые инертные наполнители, которые смешивают с активным соединением или солями такого соединения для получения композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, сами по себе хорошо известны и то, какие инертные наполнители реально применяются, в частности, зависит от установленного способа введения композиций.

Композиции, предназначенные для перорального введения, могут представлять собой таблетки, таблетки пролонгированного действия, сублингвальные таблетки, капсулы, аэрозоли для ингаляции, растворы для ингаляции, сухие порошки для ингаляции или жидкие препараты, такие как микстуры, эликсиры, сиропы или суспензии, которые содержат соединение, предлагаемое в настоящем изобретении; такие препараты могут быть изготовлены способами, хорошо известными в данной области техники.

Разбавители, которые могут использоваться при изготовлении композиций, включают такие жидкие и твердые разбавители, которые совместимы с активными ингредиентом, и при необходимости применяются вместе с окрашивающими и ароматизирующими веществами. Таблетки или капсулы обычно могут содержать от 2 до 500 мг активного ингредиента или эквивалентное количество его соли.

Жидкие композиции, предназначенные для перорального введения, могут представлять собой растворы или суспензии. Растворы могут быть водными растворами растворимой соли или другого производного активного соединения,

например, совместно с сахарозой для получения сиропа. Суспензии могут включать нерастворимое активное соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль совместно с водой, вместе с суспендирующим веществом и ароматизирующим веществом.

Композиции, предназначенные для парентеральных инъекций, могут быть изготовлены из растворимых солей, которые могут быть или не быть подвергнуты сушке вымораживанием и которые могут быть растворены в апирогенной водной среде или другой жидкости, пригодной для парентеральных инъекций.

Композиции, предназначенные для местного введения, могут представлять собой мази, кремы или лосьоны, которые содержат соединение, предлагаемое в настоящем изобретении; такие препараты могут быть изготовлены способами, хорошо известными в данной области техники.

Эффективные дозы обычно находятся в диапазоне, составляющем 10-600 мг активного ингредиента в сутки. Суточную дозу можно вводить в виде одного или большего количества введений, предпочтительно - от 1 до 4 введений в сутки.

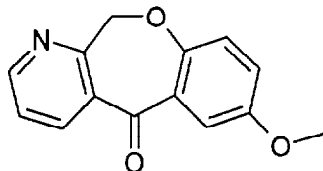
Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано с помощью представленных ниже примеров. Эти примеры приведены только для иллюстрации и их не следует считать ограничивающими.

Спектры ядерного магнитного резонанса ^1H снимали на спектрометре Varian Gemini 200. Температуры плавления определяли с помощью прибора Perkin Elmer DSC-7. Хроматографические разделения проводили с использованием системы Waters 2690, снабженной колонкой Symmetry C18 (2,1 x 10 мм, 3,5 мМ). Подвижная фаза содержала муравьиную кислоту (0,4 мл), аммиак (0,1 мл), метанол (500 мл) и ацетонитрил (500 мл) (В) и муравьиную кислоту (0,46 мл), аммиак (0,115 мл) и воду (1000 мл) (А): сначала от 0 до 95% фазы В в течение 20 мин, а затем в течение 4 мин - 95% В. Время повторного установления равновесия между двумя инъектированиями составляло 5 мин. Скорость потока равнялась 0,4 мл/мин. Инжектируемый объем равнялся 5 мкл. Хроматограммы с использованием диодной решетки получали при 210 нМ.

ПРИМЕРЫ:Пример 1

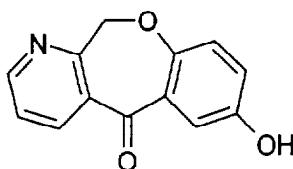
Получение 3-{(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}пропановой кислоты

Стадия 1: 7-Метокси[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5(11H)-он.



Это соединение синтезируют так, как описано в работе Synthesis, 1997, 113-116.

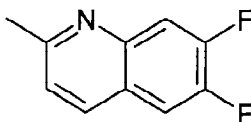
Стадия 2: 7-Гидрокси[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5(11H)-он.



Раствор 9,7 мл (25,7 г; 0,10 моль) трибромида бора в 125 мл дихлорметана охлаждают до -60° С. При перемешивании прибавляют по каплям раствор 10,0 г (41,45 ммоль) продукта, полученного на стадии 1, в 40 мл дихлорметана. После завершения прибавления смеси дают достичь комнатной температуры.

Перемешивание продолжают в течение 16 ч и осторожно прибавляют 125 мл воды. Значение pH доводят до 5 с помощью 8 н. NaOH. Осадившееся твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 8,2 г (87%) коричневого твердого вещества, достаточно чистого, чтобы продолжать синтез.

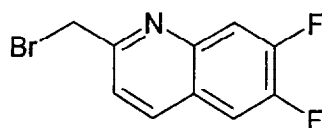
Стадия 3: 6,7-Дифтор-2-метилхинолин



25,0 г 3,4-Дифторанилина растворяют в 120 мл 2-бутанола. Медленно прибавляют 50 мл насыщенного раствора хлорида водорода в 2-бутаноле, а затем также прибавляют 47,6 г (0,1936 моль) п-хлоранила. При эффективном

перемешивании и кипячении с обратным холодильником (100-110°C) по каплям медленно прибавляют раствор 19,4 мл (0,236 моль) кротонового альдегида в 45 мл бутан-2-ола (примерно 2 ч). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение еще 2 ч и затем выпаривают досуха. Остаток смешивают с избытком ТГФ, отфильтровывают и тщательно промывают с помощью ТГФ, пока фильтрат не станет бесцветным. Полученное таким образом твердое вещество растворяют в воде, отфильтровывают небольшие количества твердых примесей и промывают этиловым эфиром. Водный слой делают слабощелочным с помощью 2 н. раствора NaOH и затем экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирный слой сушат и для обесцвечивания обрабатывают небольшим количеством угля. После выпаривания получают белое твердое вещество (22,7 г, 65%).

Стадия 4: 2-(Бромметил)-6,7-дифторхинолин.



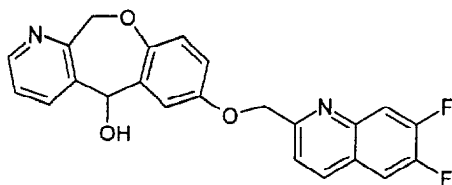
26,7 г 6,7-Дифтор-2-метилхинолина растворяют в 300 мл этилацетата. К нему прибавляют 26,6 г N-бромсукцинимид и небольшое количество бензоилпероксида. Смесь кипятят с обратным холодильником на нагревающей бане при 90°C в течение 16 ч и охлаждают до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровывают и отбрасывают. Маточные растворы промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток кристаллизуют из смеси этиловый эфир/петролейный эфир. Получают 18,6 г бромпроизводного (49%).

Стадия 5: 7-[(6,7-Дифторхинолин-2-ил)метокси][1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5(11H)-он

К суспензии 5,4 г (23,76 ммоль) продукта, полученного на стадии 2, в 20 мл MeOH прибавляют 4,6 мл (23,76 ммоль) 30 мас./об.% раствора метоксида натрия в метаноле. Полученный таким образом раствор выпаривают досуха и растворяют в 100 мл ДМФ. К нему одной порцией прибавляют 6,1 г (23,76 ммоль) продукта, полученного на стадии 4, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и остаток подвергают распределению между водой и метиленхлоридом. Органический

слой сушат, концентрируют и кристаллизуют из диэтилового эфира. Получают 7,0 г белого твердого вещества (73%).

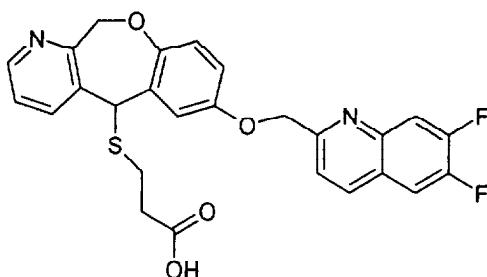
Стадия 6: 7-[(6,7-Дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ол.



Суспензию 5,4 г (13,35 ммоль) продукта, полученного на стадии 5, в 90 мл ТГФ и 30 мл метанола перемешивают при наружном охлаждении в бане со льдом. К ней небольшими порциями прибавляют 0,55 г (14,4 ммоль) борогидрида натрия. После завершения прибавления реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, выпаривают и прибавляют 100 мл воды. Смесь перемешивают в течение 30 мин и твердое вещество отфильтровывают и тщательно промывают водой. После сушки масса твердого вещества равна 5,3 г (97%).

^1H ЯМР (Cl_3CD): 5,25 (система АВ, 2H); 5,31 (s.2H); 5,79 (d.1H); 6,85-6,95 (m.1H); 7,05-7,23 (m.3H); 7,51-7,70 (m.2H); 7,78-7,90 (m.2H); 8,14 (d.1H); 8,44 (d.1H).

Стадия 7: 3-{(7-[(6,7-Дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-



дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}пропановая кислота

5,3 г (13,04 ммоль) Продукта, полученного на стадии 6, суспендируют в 100 мл дихлорметана. Прибавляют 45,25 мл (66,97 г; 587 ммоль) трифторуксусной кислоты (твердое вещество растворяется) и затем 2,27 мл (2,76 г; 26,05 ммоль) 3-меркаптопропановой кислоты. Смесь перемешивают в течение 16 ч, прибавляют избыток воды и органический слой тщательно промывают водой, 0,5 н.

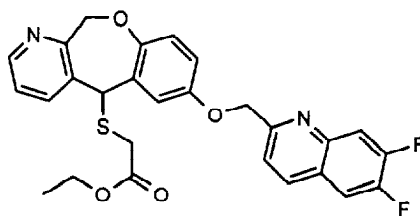
раствором NaHCO_3 и еще раз водой. Органический слой сушат, частично выпаривают и для кристаллизации продукта прибавляют этиловый эфир. Получают 5,5 г (85%) чистого продукта.

^1H ЯМР (Cl_3CD): 2,60-2,83 (m.4H); 5,05-5,78 (система АВ, 2H); 5,01 (s.1H); 5,38 (s.2H); 6,90-6,98 (m.3H); 7,26-7,37 (m.1H); 7,55-7,80 (m.3H); 7,85-7,98 (m.1H); 8,18-8,22 (m.1H); 8,51-8,56 (m.1H).

Пример 2

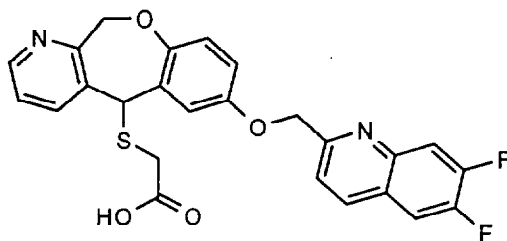
Получение {(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}уксусной кислоты

Стадия 1: Этил{(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}ацетат.



2,1 г (5,2 ммоль) Соединения, полученного в примере 1, стадия 6, суспендируют в 20 мл дихлорметана, прибавляют 18,2 мл (26,94 г; 236 ммоль) трифторуксусной кислоты. Полученный раствор охлаждают до 0°C и к нему прибавляют 1,14 мл (1,25 г; 10,4 ммоль) этилмеркаптоацетата. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и для нейтрализации кислоты прибавляют достаточное количество насыщенного раствора Na_2CO_3 . Органический слой сушат и концентрируют. Остаток обрабатывают с помощью флэш-хроматографии на SiO_2 , элюируя в градиентном режиме смесью Cl_2CH_2 - $\text{Cl}_2\text{CH}_2/\text{MeOH}$ 90/10. Получают 1,13 г (43%) соответствующего сложного эфира.

Стадия 2: {(7-[(6,7-Дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}уксусная кислота



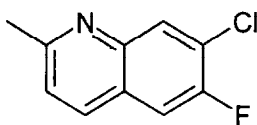
1,13 г Продукта, полученного на стадии 1, растворяют в смеси 10 мл EtOH и 10 мл ТГФ. Прибавляют 2 мл 2 н. NaOH и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прибавляют 2 н. HCl до нейтральной реакции. Прибавляют дополнительное количество воды и продукт экстрагируют дихлорметаном. После флэш-хроматографирования на SiO₂ при элюировании смесью Cl₂CH₂/MeOH 90/10 получают 0,88 г (83%) продукта.

¹H ЯМР (Cl₃CD): 3,25 (s.2H); 4,98-5,85 (система АВ, 2H); 5,16 (s.1H); 5,36 (s.2H); 6,96-8,42 (m.10H).

Пример 3

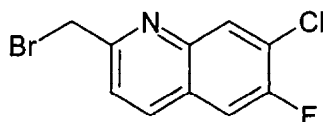
Получение {(7-[(7-хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}уксусной кислоты.

Стадия 1: 7-Хлор-6-фтор-2-метилхинолин



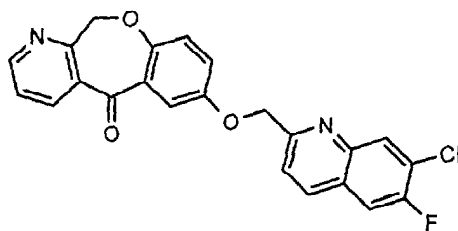
Это соединение получают в соответствии с работой J. Het. Chem. 30, 17 (1993).

Стадия 2: 2-(Бромметил)-7-хлор-6-фторхинолин



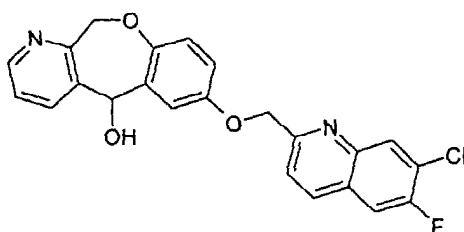
26,8 г продукта, полученного на стадии 1, растворяют в 300 мл этилацетата. Прибавляют 24,4 г N-бромсукцинимиды и немного бензоилпероксида и смесь кипятят с обратным холодильником при 90°C (температура бани) в течение 16 ч. После охлаждения раствора до комнатной температуры его промывают водой, сушат и концентрируют до небольшого объема. Закристаллизовавшееся твердое вещество отфильтровывают и промывают смесью этиловый эфир/петroleumный эфир 1:1. Его масса равна 16,2 г. Маточные растворы концентрируют и обрабатывают с помощью флэш-хроматографии на SiO₂, элюируя дихлорметаном. Получают дополнительное количество продукта, равное 3,5 г продукта (суммарный выход: 52%).

Стадия 3: 7-[(7-Хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси][1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5(1H)-он.



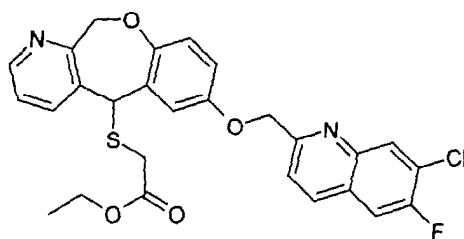
Этот продукт синтезируют по методике, приведенной в примере 1, стадия 5, но используют 2-(бромметил)-7-хлор-6-фторхинолин вместо 2-(бромметил)-6,7-дифторхинолина. В этом случае выход равен 68%.

Стадия 4: 7-[(7-Хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ол.



Этот продукт синтезируют по методике, приведенной в примере 1, стадия 6, но используют 7-[(7-хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси][1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5(1H)-он вместо 7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси][1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5(1H)-она. Выход равен 91%.

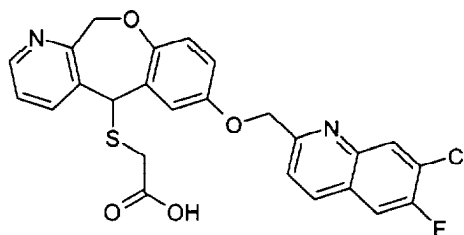
Стадия 5: Этил{[(7-[(7-хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]ацетат}.



2,19 г (5,2 ммоль) Соединения, полученного на стадии 4, суспендируют в 20 мл дихлорметана. Прибавляют 18,2 мл (26,94 г; 236 ммоль) трифторуксусной кислоты. Полученный раствор охлаждают до 0°C и к нему прибавляют 2,85 мл

(3,12 г; 26 ммоль) этилмеркаптоацетата. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и для нейтрализации кислоты прибавляют достаточное количество насыщенного раствора Na_2CO_3 . Органический слой сушат и концентрируют. Остаток обрабатывают с помощью флэш-хроматографии на SiO_2 , элюируя в градиентном режиме смесью Cl_2CH_2 - $\text{Cl}_2\text{CH}_2/\text{MeOH}$ 90/10. Получают 1,74 г (64%) соответствующего сложного эфира.

Стадия 6: {(7-[(7-Хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}уксусная кислота.



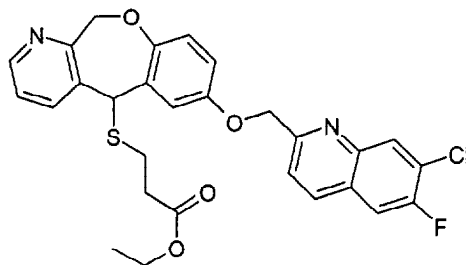
Используя в качестве исходного вещества продукт, полученный на стадии 5, и применяя ту же методику, что и в примере 2, стадия 2, с выходом 66% получают соответствующую кислоту.

^1H ЯМР (Cl_3CD): 3,32 (s.2H); 4,99-5,73 (система АВ, 2H); 5,16 (s.1H); 5,30 (s.2H); 6,92-6,97 (m.2H); 7,05-7,07 (m.1H); 7,22-7,26 (m.1H); 7,56-7,59 (m.1H); 7,70-7,76 (m.2H); 8,15-8,20 (m.2H); 8,42-8,44 (m.1H).

Пример 4

Получение 3-{(7-[(7-хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}пропановой кислоты.

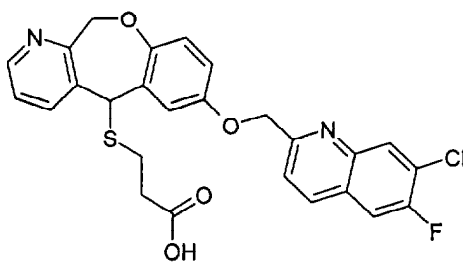
Стадия 1: Этил-3-{(7-[(7-хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}пропаноат.



2,19 г (5,2 ммоль) Соединения, полученного в примере 3, стадия 4, суспендируют в 20 мл дихлорметана. Прибавляют 18,2 мл (26,94 г; 236 ммоль)

трифторуксусной кислоты. Полученный раствор охлаждают до 0°C и к нему прибавляют 3,30 мл (3,48 г; 26 ммоль) этил-3-меркаптопропаноата. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и для нейтрализации кислоты прибавляют достаточное количество насыщенного раствора Na₂CO₃. Органический слой сушат и концентрируют. Остаток обрабатывают с помощью флэш-хроматографии на SiO₂, элюируя в градиентном режиме смесью Cl₂CH₂ - Cl₂CH₂/MeOH 90/10. Получают 1,95 г (70%) соответствующего сложного эфира.

Стадия 2: 3-{(7-[(7-Хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}пропановая кислота.



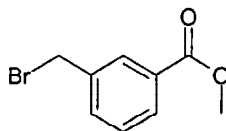
Используя в качестве исходного вещества продукт, полученный на стадии 1, и применяя ту же методику, что и в примере 2, стадия 2, с выходом 82% получают соответствующую кислоту.

¹H ЯМР (Cl₃CD): 2,57-2,75 (m.4H); 5,00-5,72 (система АВ, 2H); 4,90 (s.1H); 5,30 (s.2H); 6,86-7,01 (m.3H); 7,15-7,19 (m.1H); 7,48-7,51 (m.1H); 7,61-7,67 (m.2H); 8,08-8,18 (m.2H); 8,44-8,47 (m.1H).

Пример 5

Получение [(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}метил]бензойной кислоты.

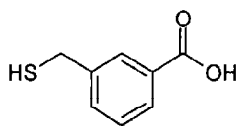
Стадия 1: Метил-3-(бромметил)бензоат.



Смесь 5,5 г (36 ммоль) метил-3-метилбензоата, 7,1 г (39,5 ммоль) N-бромсукцинимид и 0,44 г (1,8 ммоль) бензоилпероксида в 75 мл Cl₄C кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Твердое вещество отфильтровывают и промывают с помощью Cl₄C. Маточные растворы концентрируют и получают желтое твердое вещество, которое в основном

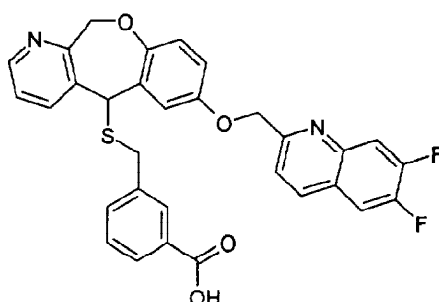
представляет собой монобромированный продукт. Его используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 3-(Меркаптометил)бензойная кислота.



Это соединение синтезируют в соответствии с работой Gazz. Chim. Ital., 1969, 99 (12), 1306.

Стадия 3: [{(7-[(6,7-Дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}метил]бензойная кислота.

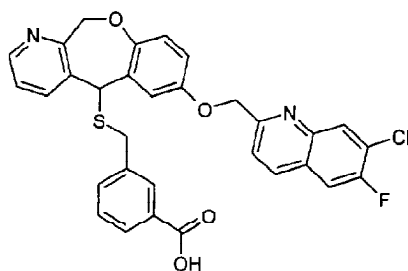


Это соединение получают с выходом 96% по методике, приведенной в примере 1, стадия 7, заменяя 3-меркаптопропановую кислоту на 3-(меркаптометил)бензойную кислоту. В этом случае конечную очистку обеспечивают с помощью флэш-хроматографии на SiO₂, элюируя в градиентном режиме смесью Cl₂CH₂ - Cl₂CH₂/AcOEt 90:10.

¹H ЯМР (Cl₃CD): 3,66 (система АВ, 2H); 5,01-5,76 (система АВ, 2H); 4,60 (s.1H); 5,31 (система АВ, 2H); 6,77-6,78 (m.1H); 6,91-6,95 (m.1H); 7,05-7,08 (m.1H); 7,17-7,21 (m.1H); 7,35-7,59 (m.4H); 7,68-7,71 (m.1H); 7,83-7,89 (m.1H); 7,97-8,01 (m.1H); 8,06 (s.1H); 8,16-8,19 (m.1H); 8,43-8,45 (m.1H).

Пример 6

Получение [(7-[(7-хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}метил]бензойной кислоты.



Это соединение получают с выходом 85%, используя в качестве исходного соединения, полученное в примере 3, стадия 4, и методику примера 5, стадия 3 (схема 6).

^1H ЯМР (Cl_3CD): 3,59 (s.2H); 5,00-5,75 (система АВ, 2H); 4,63 (s.1H); 5,30 (s.2H); 6,76-6,77 (m.1H); 6,91-6,95 (m.1H); 7,05-7,08 (m.1H); 7,19-7,24 (m.1H); 7,40-7,56 (m.4H); 7,70-7,72 (m.1H); 7,96-8,02 (m.2H); 8,16-8,19 (m.2H); 8,41-8,43 (m.1H).

Пример 7

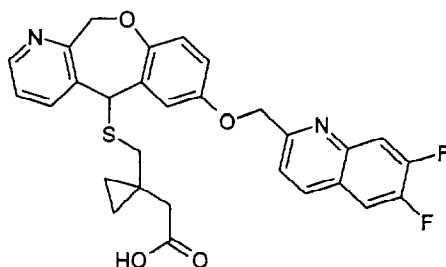
Получение 1-{[(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]метил}циклопропилуксусной кислоты.

Стадия 1: Метил[(1-меркаптометил)циклопропил]ацетат.



Это соединение получают в соответствии с работой Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5 (3), 286.

Стадия 2: 1-{[(7-[(6,7-Дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]метил}циклопропилуксусная кислота.



Это соединение синтезируют с выходом 25%, используя в качестве исходного продукт, описанный в примере 1, стадия 6, по методике, описанной в примере 2, стадии 1 и 2.

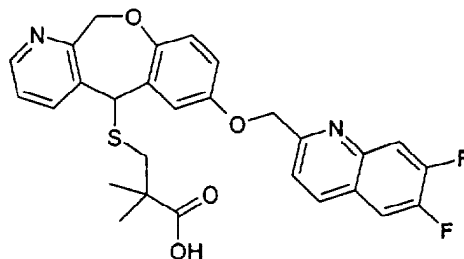
^1H ЯМР (Cl_3CD): 0,40-0,53 (m.2H); 0,58-0,68 (m.2H); 2,32-2,55 (система АВ, 2H); 2,70-2,78 (система АВ, 2H); 4,75 (s.1H); 5,00-5,69 (система АВ, 2H); 5,37-5,44 (система АВ, 2H); 6,88-6,91 (m.2H); 7,01-7,04 (m.1H); 7,12-7,16 (m.1H); 7,56-

7,62 (m.2H); 7,67-7,70 (m.1H); 7,96-8,02 (m.1H); 8,18-8,21 (m.1H); 8,42-8,44 (m.1H).

Пример 8

Получение 3-{(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}-2,2-диметилпропановой кислоты.

Стадия 1:



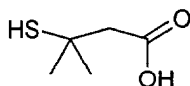
0,25 г (0,621 ммоль) Продукта, полученного в примере 1, стадия 6, суспендируют в 5 мл дихлорметана. Прибавляют 2,17 мл (3,21 г; 28,18 ммоль) трифторуксусной кислоты. Раствор охлаждают до 0°C и прибавляют 0,46 г (3,1 ммоль) метил-3-меркапто-2,2-диметилпропаноата. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч для нейтрализации кислоты прибавляют достаточное количество насыщенного раствора Na₂CO₃. Органический слой сушат и концентрируют. Остаток обрабатывают с помощью флэш-хроматографии на SiO₂, элюируя смесью Cl₂CH₂/MeOH 95/5. Получают 0,147 г (43%) соответствующего сложного эфира, который растворяют в 5 мл этанола. Прибавляют 1 мл 1 н. NaOH и смесь перемешивают в течение 16 ч. Прибавляют дополнительное количество воды и продукт экстрагируют дихлорметаном. После флэш-хроматографирования SiO₂ при элюировании смесью Cl₂CH₂/MeOH 90/10 получают 0,08 г (59%) продукта.

¹H ЯМР (Cl₃CD): 1,28 (s.6H); 2,52-2,84 (система АВ, 2H); 4,90 (s.1H); 4,98-5,75 (система АВ, 2H); 5,34 (s.2H); 6,83-6,90 (m.3H); 7,10-7,19 (m.1H); 7,50-7,67 (m.3H); 7,85-7,98 (m.1H); 7,10-7,19 (m.1H); 8,41-8,44 (m.1H).

Пример 9

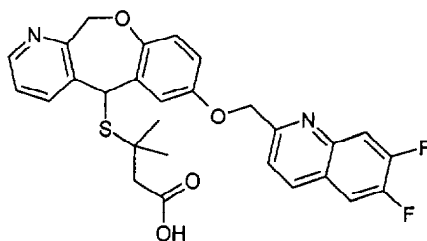
Получение 3-{(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}-3-метилбутановой кислоты.

Стадия 1: 3-Меркапто-3-метилбутановая кислота



Это соединение получают в соответствии с работой J. Chem. Soc. Perkin trans. 1, 1992, 1215.

Стадия 2: 3-{(7-[(6,7-Дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}-3-метилбутановая кислота.



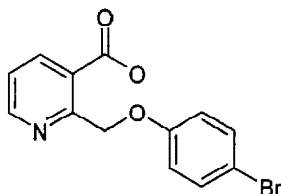
Это соединение получают с выходом 69% в соответствии с примером 1, стадия 7.

^1H ЯМР (Cl_3CD): 1,29 (s.3H); 1,42 (s.3H); 2,58 (s.2H); 4,96-5,70 (система АВ, 2H); 5,06 (s.1H); 5,34 (s.2H); 6,85-6,89 (m.1H); 6,97-7,03 (m.2H); 7,09-7,13 (m.1H); 7,53-7,68 (m.3H); 7,87-7,94 (m.1H); 8,13-8,16 (m.1H); 8,41-8,43 (m.1H).

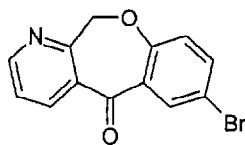
Пример 10

Получение 3-{(7-[(Е)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}пропановой кислоты

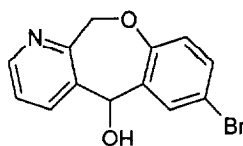
Стадия 1: 2-[(4-Бромфенокси)метил]никотиновая кислота



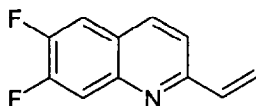
32 г (185 ммоль) 4-Бромфенола обрабатывают в метаноле с помощью 33,32 г (185 ммоль) 30% раствора метоксида натрия в метаноле. Растворитель удаляют и остаток перемешивают с 5,0 г (37,00 ммоль) фуоро[3,4-b]пиридин-5(7Н)-она (его получают в соответствии с работой Synthesis, 1997, 113-116). Смесь перемешивают при 165°C в течение 30 мин (смесь сначала плавится, а затем затвердевает). После достижения комнатной температуры твердое вещество растворяют в избытке воды, значение pH доводят до 7-8 с помощью 2 н. HCl и дважды экстрагируют дихлорметаном. Значение pH водного слоя доводят до 5-6 с помощью дополнительного количества 2 н. HCl и осаждающееся твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход равен 6,6 г (58%).

Стадия 2: 7-Бром[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5(1H)-он

6,6 г (22,75 ммоль) Продукта, полученного на предыдущей стадии, перемешивают с 132 г ПФК (полифосфорная кислота) при 165°C в течение 8 ч. Смесь выливают на смесь воды со льдом и подщелачивают с помощью 8 н. NaOH. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход равен 3,0 г (48%).

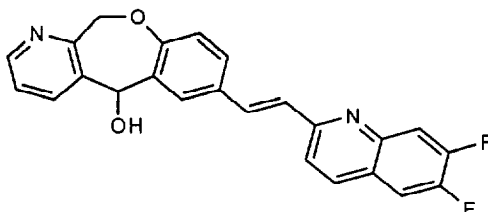
Стадия 3: 7-Бром-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ол

0,4 г (1,37 ммоль) Продукта, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 8 мл ТГФ и 4 мл MeOH. Раствор перемешивают при 5°C и порциями прибавляют 0,064 г (1,68 ммоль) борогидрида натрия. Смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре, концентрируют в вакууме и остаток перемешивают с водой, фильтруют и сушат. Выход равен 0,37 г (92%).

Стадия 4: 6,7-Дифтор-2-винилхинолин

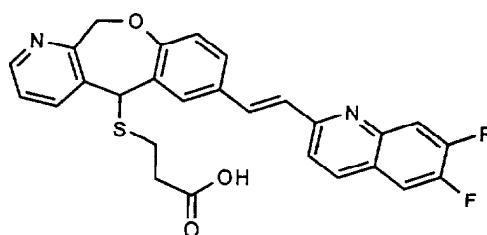
Это соединение синтезируют с суммарным выходом 34% в соответствии с работой J. Org. Chem. 1996, 61, 3398-3405, но в качестве исходного вещества используют продукт, полученный в примере 1, стадия 3.

Стадия 5: 7-[(E)-2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ол.



0,37 г (1,26 ммоль) Бромпроизводного, полученного на стадии 3, перемешивают с 0,27 г (1,41 ммоль) винилпроизводного, полученного на стадии 4, 8,5 мг (0,0378 ммоль) ацетата палладия и 36,2 мг (0,118 ммоль) три(о-толил)фосфина в 2,5 мл ДМФ. Раствор дегазируют и охлаждают в бане со льдом. В атмосфере азота к нему по каплям прибавляют раствор 0,27 мл (0,196 г; 1,937 ммоль) N,N,N-триэтиламина в 1,2 мл ДМФ. Смесь перемешивают при 100°C в течение 1 ч. После достижения комнатной температуры по каплям прибавляют 4 мл воды и твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход равен 0,5 г (98%).

Стадия 6: 3-{(7-[(E)-2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-



дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио} пропановая кислота.

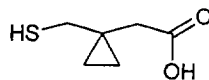
Смесь 0,20 г (0,49 ммоль) продукта, полученного на предыдущей стадии, 0,087 мл (0,105 г; 1,0 ммоль) 3-меркаптопропановой кислоты и 1,15 мл (1,698 г; 14,91 ммоль) трифторуксусной кислоты в 4 мл дихлорметана перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители выпаривают при комнатной температуре, остаток подвергают распределению в системе этилацетат/вода и органический слой промывают небольшим количеством 1 М раствора гидрокарбоната натрия. Раствор сушат, концентрируют и остаток перемешивают с этиловым эфиром и фильтруют и получают 0,16 г (65%) продукта.

¹H ЯМР (d⁶-ДМСО (диметилсульфоксид): 2,56 (d.2H); 2,65 (d.2H); 5,00-6,03 (система АВ, 2H); 5,38 (s.2H); 7,01 (d.1H); 7,35-7,43 (m.2H); 7,63 (d.1H); 7,62-7,97 (m.6H); 8,36 (d.1H); 8,51-8,52 (m.1H); 12,34 (s.1H).

Пример 11

Получение 1-{[(7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]метил}циклопропилуксусной кислоты

Стадия 1: [(1-Меркаптометил)циклопропил]уксусная кислота

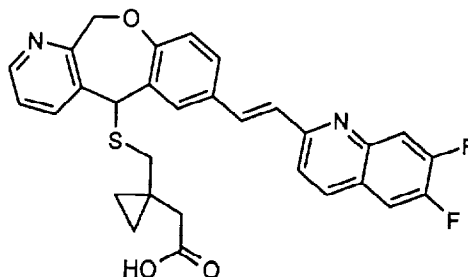


5

Это соединение получают в соответствии с работой US 5523477 (1996).

Стадия 2: 1-{[(7-[(E)-2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]метил}циклопропилуксусная

10



15

кислота

20

С использованием в качестве исходных соединений 0,2 г продукта, полученного в примере 10, стадия 5, и в соответствии со стадией 6 того же примера это соединение получают с выходом 25%.

25

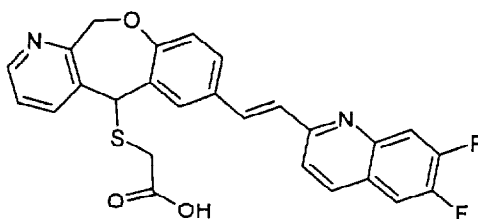
^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): 0,39-0,46 (m.4H); 2,25 (s.2H); 2,56-2,80 (система АВ, 2H); 5,00-6,07 (система АВ, 2H); 5,25 (s.1H); 6,99 (d.1H)); 7,34-7,40 (m.2H); 7,62-7,99 (m.7H); 8,36 (d.1H); 8,48-8,50 (m.1H); 11,95-12,30 (b.s.1H)

30

Пример 12

Получение {(7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}уксусной кислоты

35



40

С использованием в качестве исходных соединений 0,2 г продукта, полученного в примере 10, стадия 5, и 0,09 г меркаптоуксусной кислоты и в соответствии со стадией 6 того же примера это соединение получают с выходом 43%.

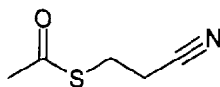
50

^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): 3,30 (s.2H); 5,01-6,04 (система АВ, 2H); 5,39 (s.1H);
7,03 (d.1H); 7,34-7,43 (m.2H); 7,64-7,93 (m.7H); 8,35-8,38 (m.1H); 8,51-8,52
(m.1H); 12,67 (s.1H).

Пример 13

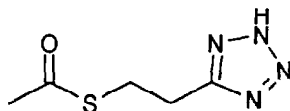
Получение 7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5-{[2-(1H-тетразол-5-ил)этил]тио}-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридина

Стадия 1: S-(2-Цианэтил)этантiaoат



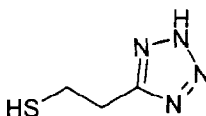
Смесь 3,13 мл (3,33 г; 43,79 ммоль) этантиоевой S-кислоты и 2,9 мл (3,59 г; 67,81 ммоль) акрилонитрила охлаждают в бане со льдом. При перемешивании по каплям прибавляют 0,20 мл (0,27 г; 2,72 ммоль) N,N,N-триэтиламина (экзотермическая реакция). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и подвергают распределению между смесью этиловый эфир/пентан 1:1 и водой. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют и получают 4,73 г (93%) неочищенного продукта, который используют без очистки на следующей стадии.

Стадия 2: S-[2-(2H-Тетразол-5-ил)-этил]этантiaoат



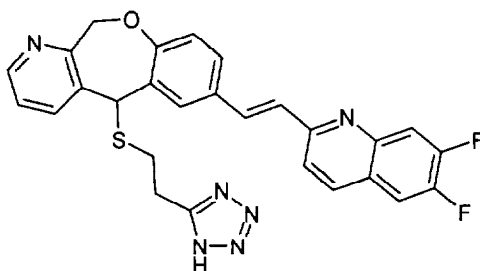
1,55 г (9,00 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, и 6 г (18,0 ммоль) азотрибутилола перемешивают при 110°C в течение 3 ч. Остаток подвергают распределению между пентаном и 4% раствором NaHCO_3 . Водный слой промывают пентаном, подкисляют с помощью 6 н. HCl и насыщают с помощью NaCl . Продукт экстрагируют этилацетатом, который промывают водой, сушат и концентрируют. Выход неочищенного продукта равен 0,64 г (31%).

Стадия 3: 2-(2H-Тетразол-5-ил)-этантiaoол



Смесь 0,56 г (4,30 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, 28 мл метанола и 2,8 мл метанола, насыщенного с помощью HCl, в течение 5 ч кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота. Раствор концентрируют и остаток используют на следующей стадии без дополнительной очистки (он содержит небольшое количество соответствующего дитианпроизводного).

Стадия 4: 7-[(E)-2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)винил]-5-{[2-(1H-тетразол-5-ил)этил]тио}-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин



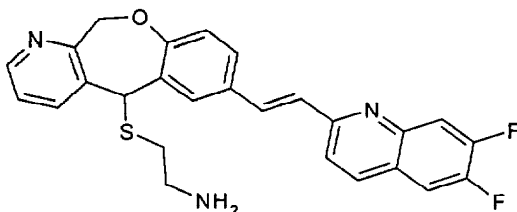
Смесь 0,26 г (0,64 ммоль) соединения, полученного в примере 10, стадия 5, и 0,17 г (1,30 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, в 2,23 мл трифторуксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрируют и остаток подвергают распределению между этилацетатом и 4% раствором NaHCO₃. После промывки органического слоя водой его сушат и концентрируют. Остаток обрабатывают с помощью флэш-хроматографии на SiO₂, элюируя смесью дихлорметан/метанол/водный раствор аммиака 40:8:1. Выход равен 0,065 г (20%).

¹H ЯМР (d⁶-DMCO): 2,70-2,75 (m.2H); 3,08-3,14 (m.2H); 4,94-6,00 (система АВ, 2H); 5,18 (s.1H); 6,83-6,99 (m.2H); 7,22-8,15 (m.9H); 8,34-8,50 (m.1H).

Пример 14

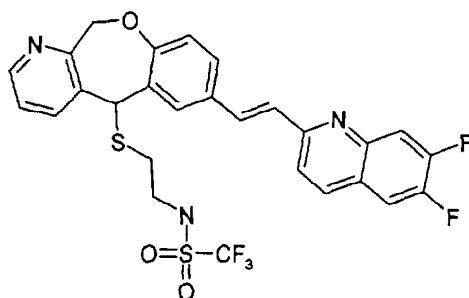
Получение 1,1,1-трифтор-N-[2-(7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио)этил]метансульфонамида

Стадия 1: [2-(7-[(E)-2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио)этанамин



Смесь 0,20 г (0,49 ммоль) соединения, полученного в примере 10, стадия 5, и 0,113 г (1,0 ммоль) 2-аминоэтантиолгидрохлорида в 1,72 мл трифторуксусной кислоты перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Раствор концентрируют, прибавляют 2 н. NaOH до щелочной реакции и продукт экстрагируют этиловым эфиром. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют и получают 0,23 г остатка, который без обработки используют на следующей стадии.

Стадия 2: 1,1,1-Трифтор-N-[2-({7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио)этил]метансульфонамид



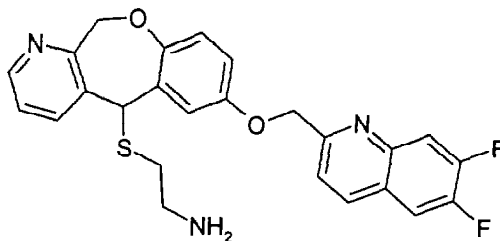
0,13 г (0,28 ммоль) Продукта, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 25 мл дихлорметана. Раствор охлаждают в бане со льдом и прибавляют 0,080 мл (0,057 г; 0,57 ммоль) N,N,N-триэтиламина и 0,046 мл (0,077 г; 0,28 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида. После выдерживания в течение 1 ч в бане со льдом и 1 ч при комнатной температуре раствор промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток обрабатывают с помощью флэш-хроматографии на SiO₂, элюируя смесью хлороформ/метанол 97:3. Выход равен 0,048 г (28%).

¹H ЯМР (Cl₃CD): 2,60 (t.2H); 3,18 (t.2H); 4,73 (s.1H); 4,95-5,93 (система АВ, 2H); 6,76-6,96 (m.2H); 7,13-7,32 (m.4H); 7,46, 7,90 (m.4H); 8,07 (s.1H); 8,51-8,52 (m.1H).

Пример 15

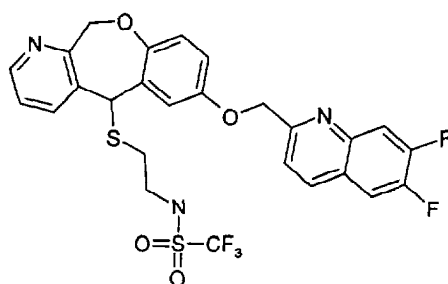
Получение 1,1,1-трифтор-N-[2-({7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио)этил]метансульфонамид

Стадия 1: 2-({7-[(6,7-Дифторхинолин-2-ил)метокси]- 5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио)этанамин



Используя в качестве исходного вещества продукт, полученный в примере 1, стадия 6, и с использованием методики примера 14, стадия 1, искомое соединение получают с выходом 76%.

Стадия 2: 1,1,1-Трифтор-N-[2-({7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио)этил]метансульфонамид



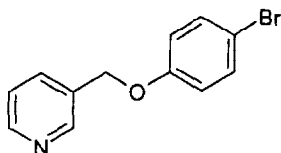
Используя в качестве исходного вещества продукт, полученный на предыдущей стадии 6, и с использованием методики примера 14, стадия 2, искомое соединение получают с выходом 61%.

^1H ЯМР (Cl_3CD): 2,56-2,71 (m.2H); 3,13-3,32 (m.2H); 4,78 (s.1H); 4,94-5,63 (система АВ, 2H); 5,29 (s.2H); 6,87-6,93 (m.2H); 7,03-7,06 (m.1H); 7,14-7,19 (m.1H); 7,27 (b.s.1H); 7,51-7,64 (m.3H); 7,76-7,83 (m.1H); 8,10-8,13 (m.1H); 8,41-8,43 (m.1H).

Пример 16

Получение 3-{{9-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[4,3-b]пиридин-11-ил}тио}пропановой кислоты

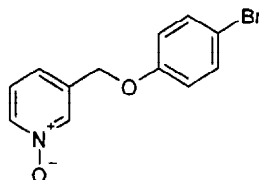
Стадия 1: 3-[(4-Бромфенокси)метил]-пиридин



Смесь 12,75 г (77,73 ммоль) 3-(хлорметил)пиридингидрохлорида, 13,45 г (77,73 ммоль) 4-бромфенола и 27,6 г (200 ммоль) карбоната калия в 100 мл

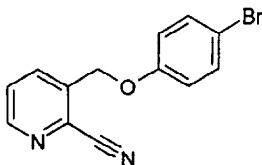
метилэтилкетона перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч и при 60°C в течение 4 ч. Твердые вещества отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Остаток подвергают распределению между водой и диэтиловым эфиром. Эфирный слой промывают 2 н. раствором NaOH и водой, сушат и концентрируют. Полученное масло (12,9 г, выход 49%) затвердевает при охлаждении.

Стадия 2: 3-[(4-Бромфенокси)метил]пиридин-1-оксид



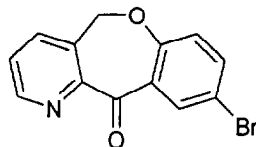
12,02 г (45,50 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 40 мл дихлорметана. По каплям прибавляют раствор 11,15 г (49,7 ммоль) 77% 3-хлорбензолкарбопероксоевой кислоты в 100 мл дихлорметана и смесь перемешивают в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в 2 н. NaOH и небольшом количестве диэтилового эфира. Водный слой затем экстрагируют дихлорметаном, который сушат и концентрируют и получают 12,1 г твердого вещества (выход 95%).

Стадия 3: 3-[(4-Бромфенокси)метил]пиридин-2-карбонитрил



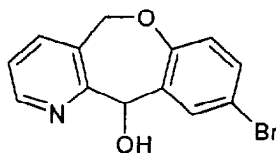
12,1 г (43,2 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 50 мл толуола. В инертной атмосфере к нему прибавляют 6,9 мл (5,13 г; 51,8 ммоль) триметилсилилцианида и 3,98 мл (4,64 г; 43,2 ммоль) диметилкарбамилхлорида и смесь перемешивают при 60°C в течение 20 ч. Прибавляют диэтиловый эфир и раствор промывают 1 н. раствором K₂CO₃ и водой. Органический слой сушат и концентрируют и получают масло, которое кристаллизуют из этанола. Выход равен 10,1 г (81%).

Стадия 4: 9-Бром[1]бензоксепино[4,3-b]пиридин-11(5H)-он



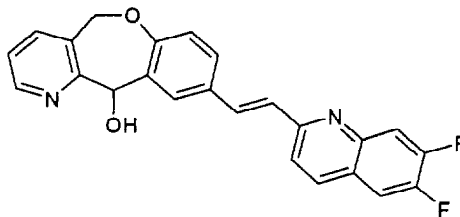
5,0 г (17,3 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 25 мл трифторметансульфоновой кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь осторожно выливают на смесь льда с водой и прибавляют избыток концентрированной хлористоводородной кислоты. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и суспендируют в 1 н. NaOH. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре твердое вещество отфильтровывают и промывают водой. Выход искомого соединения равен 3,9 г (77%).

Стадия 5: 9-Бром-5,11-дигидро[1]бензоксепино[4,3-*b*]пиридин-11-ол



3,9 г (13,4 ммоль) продукта, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 78 мл ТГФ и 39 мл метанола. Смесь охлаждают в бане со льдом и небольшими порциями прибавляют 0,62 г (16,3 ммоль) борогидрида натрия. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, растворители удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между диэтиловым эфиром и водой. Эфирный слой промывают водой, сушат и концентрируют. Таким способом получают 2,9 г (выход 73%) искомого соединения.

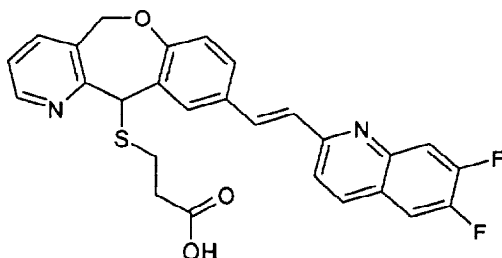
Стадия 6: 9-[(*E*)-2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[4,3-*b*]пиридин-11-ол



Смесь 0,37 г (1,26 ммоль) продукта, полученного на предыдущей стадии, 0,27 г (1,41 ммоль), соединения, полученного в примере 10, стадия 4, 0,0085 г (0,037 ммоль) ацетата палладия(II) и 0,0362 г (0,12 ммоль) три(*o*-толил)фосфина

в 2,5 мл диметилформаида перемешивают в инертной атмосфере. При
наружном охлаждении льдом по каплям прибавляют раствор 0,27 мл (0,19 г; 1,9
ммоль) N,N,N-триэтиламина в 1,2 мл диметилформаида. Смесь перемешивают в
бане при 100°C в течение 1 ч. После достижения комнатной температуры
прибавляют 4 мл воды. Осадок отфильтровывают и промывают водой и сушат.
Выход искомого продукта равен 0,5 г (98%).

Стадия 7: 3-{(9-[(E)-2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-
дигидро[1]бензоксепино[4,3-b]пиридин-11-ил)тио}пропановая кислота



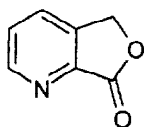
0,3 г (0,74 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии,
растворяют в 3 мл трифторуксусной кислоты. Прибавляют 0,066 мл (0,080 г; 0,75
ммоль) 3-меркаптопропановой кислоты и смесь кипятят с обратным
холодильником в инертной атмосфере в течение 16 ч. Растворитель удаляют в
вакууме и остаток хроматографируют на SiO₂, элюируя смесью
этилацетат/гексан/уксусная кислота 20:10:0,2. Выход искомого продукта равен
0,085 г (23%).

¹H ЯМР (d⁶-ДМСО): 2,64-2,76 (m.4H); 5,10-6,01 (система АВ, 2H); 5,40
(s.1H); 6,92 (d.1H); 7,37-7,45 (m.2H); 7,59, 7,61 (d.1H); 7,76, 7,99 (m.6H); 8,34-
8,37 (m.1H); 8,49-8,50 (m.1H).

Пример 17

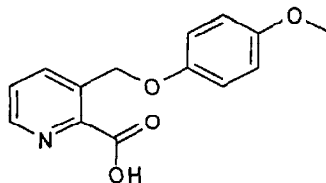
Получение 3-{(9-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-
дигидро[1]бензоксепино[4,3-b]пиридин-11-ил)тио}пропановой кислоты

Стадия 1: Фуоро[3,4-b]пиридин-7(5H)-он



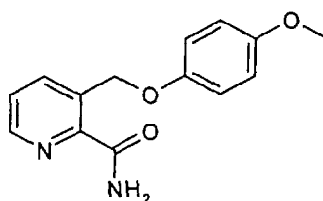
Это соединение получают в соответствии с работой J.Med.Chem.1995, 38, 496-507.

Стадия 2: 3-[(4-Метоксифенокси)метил]пиридин-2-карбоновая кислота



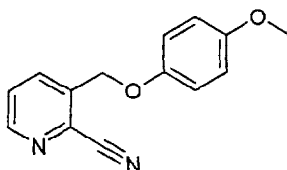
14,77 г (119 ммоль) 4-Метоксифенола суспендируют в 50 мл метанола. Прибавляют 22,6 мл (119 ммоль) 30% раствора метоксида натрия в метаноле. Раствор концентрируют досуха и прибавляют 24,1 г (178 ммоль) лактона, полученного на предыдущей стадии, 12 г хлорида натрия и 300 мл ксилола (смесь изомеров, квалификация "растворитель"). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После достижения комнатной температуры твердое вещество отфильтровывают, промывают этиловым эфиром и растворяют в 0,2 н. NaOH. Твердое вещество отфильтровывают и фильтрат делают слабокислым (рН 5) с помощью 2 н. HCl. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход равен 24,1 г (52%).

Стадия 3: 3-[(4-Метоксифенокси)метил]пиридин-2-карбоксаимид



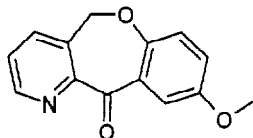
2,0 г (7,7 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 50 мл дихлорметана. Прибавляют 1,26 г (7,7 ммоль) 1,1'-карбонилбис-1Н-имидазола и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. По каплям прибавляют 35 мл насыщенного раствора NH₃ в этаноле и перемешивание продолжают в течение ночи. Растворитель выпаривают, к остатку прибавляют воду и твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход искомого продукта равен 1,5 г (75%).

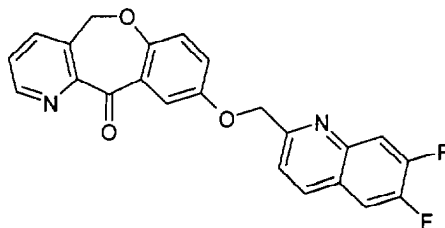
Стадия 4: 3-[(4-Метоксифенокси)метил]пиридин-2-карбонитрил



0,6 г (2,3 ммоль) Продукта, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 25 мл дихлорметана. Прибавляют 0,4 мл (0,29 г; 2,8 ммоль) N,N,N-триэтиламина и 0,4 мл (0,59 г; 5,2 ммоль) трифторуксусной кислоты и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор промывают водой, разбавленным раствором NaHCO₃, затем опять водой, сушат и концентрируют. Остаток кристаллизуют из смеси диэтиловый эфир/диизопропиловый эфир. Выход искомого соединения равен 0,56 г (100%).

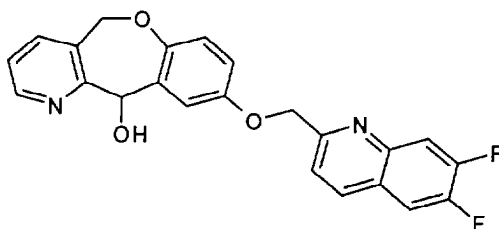
Стадия 5: 9-Метокси[1]бензоксепино[4,3-b]пиридин-11(5H)-он





С использованием в качестве исходных предыдущего соединения и соединения, полученного в примере 1, стадия 4, и по методике примера 1, стадия 5, искомое соединение получают с выходом 98%.

Стадия 8: 9-[(6,7-Дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-

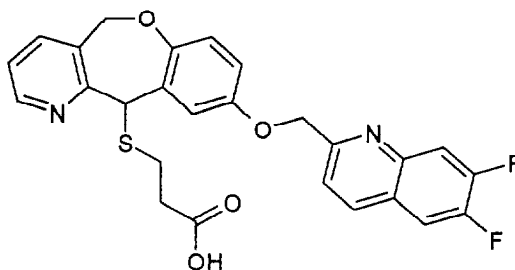


дигидро[1]бензоксепино[4,3-*b*]пиридин-11-ол

Используя в качестве исходного предыдущее соединение и по методике примера 1, стадия 6, искомое соединение получают с выходом 85%.

^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): 5,12-5,63 (система АВ, 2H); 5,28 (s, 2H); 5,78 (s, 1H); 6,11 (b.s, 1H); 6,79-6,98 (m, 2H); 7,12-7,19 (m, 1H); 7,31-7,42 (m, 1H); 7,63-7,83 (m, 2H); 8,00-8,18 (d, 2H); 8,39-8,42 (d, 2H).

Стадия 9: 3-{(9-[(6,7-Дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[4,3-*b*]пиридин-11-ил)тио} пропановая кислота



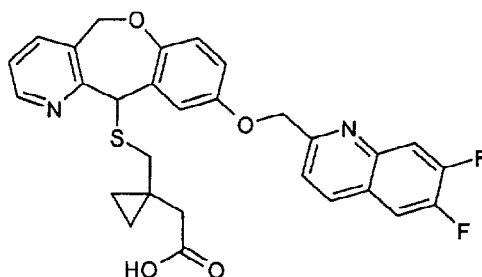
0,3 г (0,73 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 3 мл трифторуксусной кислоты. Прибавляют 0,15 мл (0,18 г; 1,72 ммоль) 3-меркаптопропановой кислоты и смесь перемешивают при 45°C в течение 5 ч. Раствор концентрируют и остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой. Органический слой промывают водой, 4%

раствором NaHCO_3 , 1% раствором лимонной кислоты, еще раз водой, сушат и концентрируют. Искомое соединение кристаллизуется из дихлорметана. Выход равен 0,18 г (49%).

^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): 2,63-2,73 (m.4H); 4,97-5,75 (система АВ, 2H); 5,32 (s.2H); 5,76 (s.1H); 6,82-6,95 (m.2H); 7,20 (s.1H); 7,36-7,40 (m.1H); 7,72-7,77 (m.2H); 8,01-8,14 (m.2H); 8,43-8,46 (m.2H).

Пример 18

Получение 1-{[(9-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[4,3-b]пиридин-11-ил)тио]метил}циклопропилуксусной кислоты



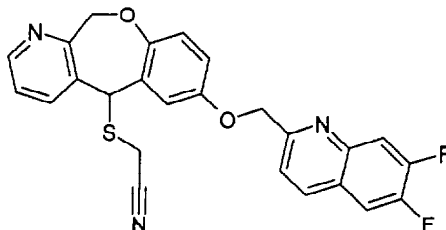
0,25 г (0,61 ммоль) Соединения, полученного в примере 17, стадия 8, растворяют в 2,5 мл трифторуксусной кислоты. Прибавляют 0,18 г (1,23 ммоль) продукта, полученного в примере 7, стадия 1, и смесь перемешивают при 45°C в течение 36 ч. Раствор концентрируют и остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой. Органический слой промывают водой, 4% раствором NaHCO_3 , 1% раствором лимонной кислоты, еще раз водой, сушат и концентрируют. Искомое соединение кристаллизуется из смеси дихлорметан/диэтиловый эфир. Выход равен 0,17 г (52%).

^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): 0,24-0,56 (m.4H); 2,10-2,32 (система АВ, 2H); 2,62 (s.2H); 4,95-5,78 (система АВ, 2H); 5,17 (s.1H); 5,31 (s.2H); 6,81-6,84 (m.1H); 6,91-6,94 (m.1H); 7,06-7,07 (m.1H); 7,69-7,76 (m.2H); 8,00-8,13 (m.2H); 8,40-8,44 (m.2H); 12,02 (s.1H).

Пример 19

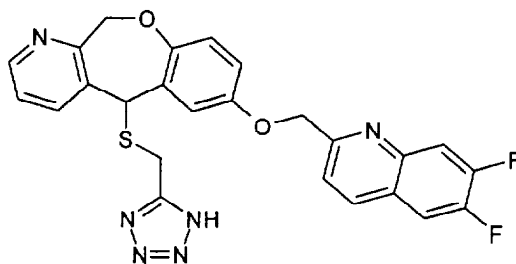
Получение 7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5-{[2-(1H-тетразол-5-ил)метил]тио}-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридина

Стадия 1: ({7-[(6,7-Дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил}тио)ацетонитрил



Смесь 0,3 г (0,74 ммоль) продукта, полученного в примере 1, стадия 6, и 0,3 г (0,74 ммоль) реагента Лоуэссона (2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид) в 30 мл толуола кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Раствор промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток растворяют в 25 мл дихлорметана и прибавляют 0,07 г (0,93 ммоль) хлорацетонитрила и 0,14 мл (0,10 г; 1,0 ммоль) N,N,N-триэтиламина. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Раствор промывают водой, сушат, концентрируют и хроматографируют на SiO₂, элюируя смесью дихлорметан/метанол 98:2. Выход искомого продукта равен 0,12 г (35%).

Стадия 2: 7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5-{[2-(1H-тетразол-5-ил)метил]тио}-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин

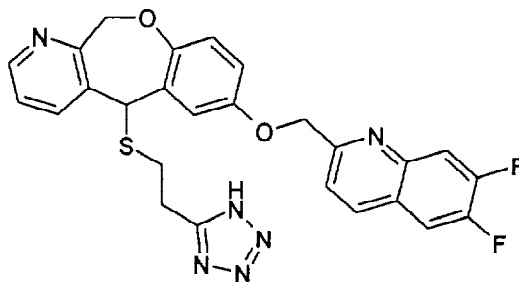


0,12 г (0,26 г) Соединения, полученного на предыдущей стадии, и 0,17 г (0,5 ммоль) азотрибутилолова нагревают при 110°C в течение 2 ч. Остаток хроматографируют на SiO₂, элюируя смесью дихлорметан/метанол/водный раствор аммиака 40:8:1. Выход равен 0,08 г (60%).

^1H ЯМР (Cl_3CD): 3,90 (s.2H); 4,85 (s.1H); 4,98-5,64 (система АВ, 2H); 5,30 (s.2H); 6,90-6,87 (m.2H); 6,99-7,02 (m.1H); 7,14-7,18 (m.1H); 7,53-7,66 (m.3H); 7,79-7,85 (m.1H); 8,14-8,17 (d.1H); 8,44-8,47 (m.1H).

Пример 20

Получение 7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5-{[2-(1H-тетразол-5-ил)этил]тио}-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридина



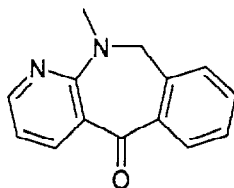
Это соединение получают по методике примера 19, заменяя хлорацетонитрил на 3-хлорпропаннитрил, с выходами 30% и 70%, соответственно.

^1H ЯМР (Cl_3CD): 2,65-3,12 (m.2H); 2,81-2,85 (m.2H); 4,71 (s.1H); 5,03-5,69 (система АВ, 2H); 5,33 (s.2H); 6,80-6,81 (m.1H); 6,87-6,91 (m.1H); 7,03-7,06 (m.1H); 7,15-7,19 (m.1H); 7,55-7,65 (m.3H); 7,80-7,86 (s.1H); 8,14-8,17 (s.1H); 8,45-8,46 (s.1H).

Пример 21

Получение 3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5H-бензо[e]пиридо[2,3-b]азепин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты

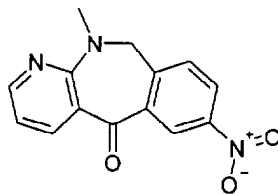
Стадия 1: 11-Метил-10,11-дигидробензо[e]пиридо[2,3-b]азепин-5-он



Это соединение получают в соответствии с DD 80449.

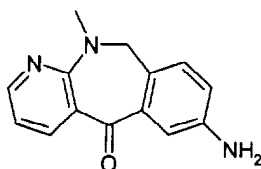
Стадия 2: 11-Метил-7-нитро-10,11-дигидробензо[e]пиридо[2,3-b]азепин-5-

он



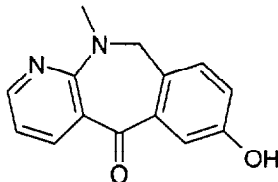
1,0 г (4,46 ммоль) продукта, полученного на стадии 1, растворяют в 35 мл концентрированной серной кислоты. При поддержании температуры смеси равной от -5 до -10°C при перемешивании порциями прибавляют 0,45 г (4,28 ммоль) нитрата калия. Смесь перемешивают при этой температуре в течение еще 1 ч и выдерживают в морозильнике в течение 48 ч. Раствор выливают на лед, подщелачивают водным раствором аммиака и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат и концентрируют. Остаток хроматографируют на диоксиде кремния, элюируя смесью гексан/этилацетат 7:3. Выход: 0,36 г (32%).

Стадия 2: 7-Амино-11-метил-10,11-дигидробензо[е]пиридо[2,3-*b*]азепин-5-он



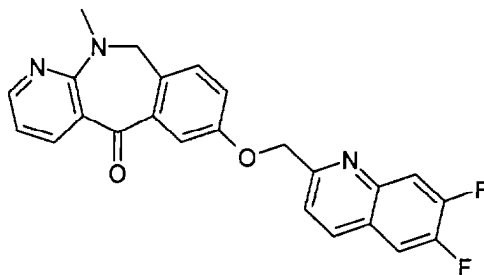
0,26 г (0,96 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 5,2 мл уксусной кислоты и раствор нагревают до 90°C. Порциями прибавляют 0,78 г (3,45 ммоль) дигидрата хлорида олова(II). После завершения прибавления раствор перемешивают в течение еще 10-15 мин, выливают на лед, подщелачивают с помощью 2 н. NaOH и экстрагируют дихлорметаном. Экстракты сушат и концентрируют и получают 0,21 г продукта (91%), достаточно чистого для дальнейшей работы.

Стадия 3: 7-Гидрокси-11-метил-10,11-дигидробензо[е]пиридо[2,3-*b*]азепин-5-он



0,082 г (1,12 ммоль) Нитрита натрия в течение 10 мин прибавляют к 0,8 мл серной кислоты. Смесь затем нагревают при 70°C до получения прозрачного раствора. После этого температуру поддерживают равной от 25 до 35°C и медленно прибавляют раствор 0,26 г (1,08 ммоль) амина, полученного на предыдущей стадии, в 2,3 мл уксусной кислоты. После завершения прибавления смесь перемешивают в течение 10 мин и этот раствор при кипячении с обратным холодильником и при эффективном перемешивании по каплям прибавляют к 22 мл 10% серной кислоты. Через 15 мин кипячения с обратным холодильником раствор концентрируют, остаток подщелачивают 2 н. раствором NaOH и подкисляют уксусной кислотой до pH 5. Продукт экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат и концентрируют. Выход чистого фенола равен 0,24 г (92%).

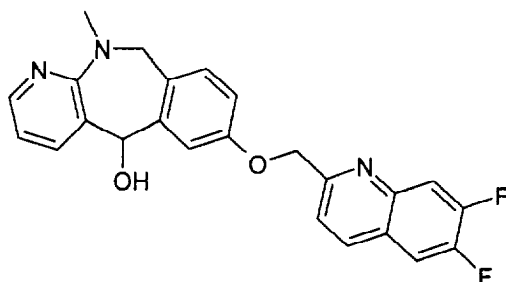
Стадия 4: 7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидробензо-[e]пиридо[2,3-b]азепин-5-он



0,24 г (1,0 ммоль) Фенола, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 5 мл сухого ДМФ и прибавляют 0,0376 г (1,0 ммоль) 60% гидрида натрия в минеральном масле. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин прибавляют 0,267 г (1,0 ммоль) продукта, полученного в примере 1, стадия 4, и смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют и остаток подвергают распределению между

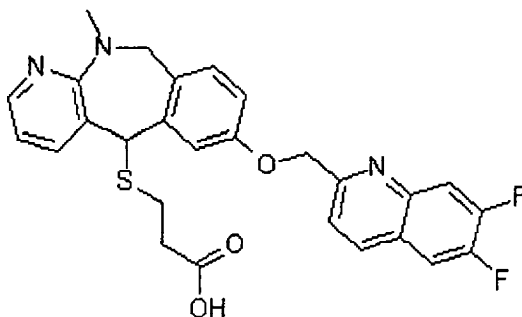
дихлорметаном и водой. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Выход: 0,40 г (96%).

Стадия 5: 7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиридо[2,3-*b*]азепин-5-ол



0,4 г (0,95 ммоль) Кетона, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 7 мл ТГФ и прибавляют 2,3 мл метанола. Раствор охлаждают в бане со льдом и порциями при перемешивании прибавляют 0,043 г (1,1 ммоль) борогидрида натрия. Через 1 ч перемешивания при комнатной температуре растворители удаляют и остаток перемешивают с водой в течение 30 мин. Остаток отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход: 0,28 г (75%).

Стадия 6: 3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиридо[2,3-*b*]азепин-5-илсульфанил]-пропионовая кислота

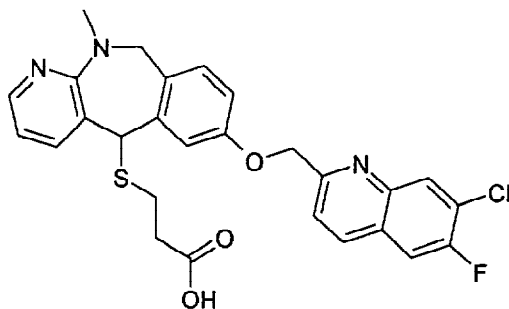


0,17 г (0,40 ммоль) Спирта, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 5 мл дихлорметана. Прибавляют 3,5 мл трифторуксусной кислоты и 0,0882 г (0,83 ммоль) 3-меркаптопропионовой кислоты и смесь перемешивают при 45°C в течение 16 ч. Растворители удаляют и остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток хроматографируют на SiO₂, элюируя смесью этилацетат/гексан 6:4, и получают 0,074 г продукта (36%).

^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): 2,37-2,63 (m. 6H); 3,14 (s.3H); 4,03-5,59 (система АВ, 4H); 5,13 (s.1H); 5,36 (s. 2H); 6,54-6,58 (m. 1H); 6,96-6,99 (m. 1H); 7,08-7,09 (m. 1H); 7,29-7,31 (m. 1H); 7,42-7,45 (m. 1H); 7,67-7,69 (d. 1H); 7,98-8,12 (m. 3H); 8,40-8,43 (d. 1H); 12,24 (b.s. 1H).

Пример 22

Получение 3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиридо[2,3-б]азепин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.



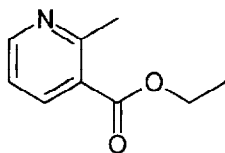
Используя в качестве исходного вещества продукт, полученный в примере 21, стадия 3, заменяя алкилирующий реагент на соответствующий из примера 3, стадия 2, и затем действуя так, как в предыдущем примере, искомый продукт получают с выходами, близкими к описанным ранее.

^1H ЯМР (Cl_3CD): 2,68-2,73 (m. 6H); 3,22 (s.3H); 3,82-5,75 (система АВ, 2H); 4,90 (s,1H); 5,35 (s. 2H); 6,50-6,54 (m. 1H); 6,85-6,86 (m. 1H); 6,89-6,92 (m. 1H); 7,14-7,16 (d. 1H); 7,37-7,40 (m. 1H); 7,51-7,54 (d. 1H); 7,65-7,68 (d. 1H); 8,04-8,06 (m. 1H); 8,06-8,11 (d. 1H); 8,19-8,21 (d. 1H).

Пример 23

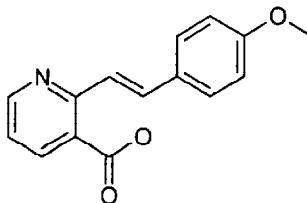
Получение 3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.

Стадия 1: Этиловый эфир 2-метил-никотиновой кислоты



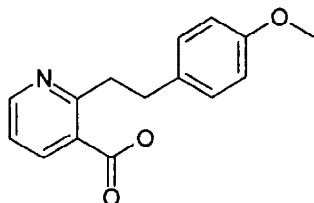
Это соединение получают в соответствии с работой *Arzneim.Forsch.* 1968, 18, 756.

Стадия 2: 2-[2-(4-Метоксифенил)-винил]-никотиновая кислота



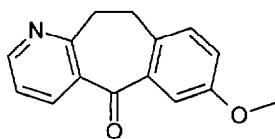
Смесь 5,0 г (30,26 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, и 7,74 г (56,8 ммоль) анисового альдегида нагревают при 120°C. Прибавляют 3,9 г (28,6 ммоль) безводного хлорида цинка и смесь нагревают при 180°C, давая отогнаться образовавшемуся этанолу. Через 2 ч твердое вещество кристаллизуется и прибавляют раствор 4,9 г гидроксида натрия в 41 мл воды. После перемешивания для разрушения агрегатов неорганические соли отфильтровывают и фильтрат промывают этиловым эфиром и нейтрализуют уксусной кислотой. Осадившееся твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход: 5,2 г (67%).

Стадия 3: 2-[2-(4-Метоксифенил)-этил]-никотиновая кислота



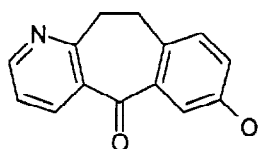
5,2 г (20,2 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, растворяют в растворе 0,96 г гидроксида натрия в 30 мл воды. Прибавляют 0,5 г никеля Ренея и смесь гидрируют при давлении 50 фунт-сила/дюйм² в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывают и остаток нейтрализуют уксусной кислотой. Осадившееся при этом твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход: 4,3 г (82%).

Стадия 4: 7-Метокси-10,11-дигидробензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-5-он



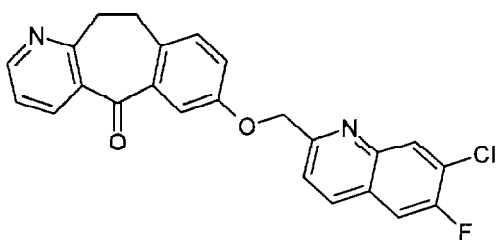
2,4 г (9,3 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 36 мл 1,1,2,2-тетрахлорэтана. Прибавляют 3,36 мл (5,0 г; 23,7 ммоль) трифтоуксусного ангидрида и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин. Прибавляют 1,5 мл (1,68 г; 11,8 ммоль) диэтилэфирата трифторида бора и смесь перемешивают при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры прибавляют дополнительные количества трифтоуксусного ангидрида (1,7 мл; 12,0 ммоль) и диэтилэфирата трифторида бора (1,0 мл; 7,8 ммоль) и нагревание при 100°C продолжают в течение 16 ч. Раствор выливают в избыток смеси 2 н. NaOH/лед и органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток растворяют в 25 мл диизопропилового эфира и нерастворимое вещество отбрасывают. Раствор концентрируют в масло, достаточно чистое для продолжения синтеза. Выход: 1,5 г (67%)

Стадия 5: 7-Гидрокси-10,11-дигидробензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-5-он



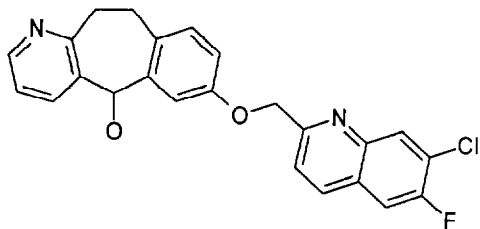
1,5 г (6,2 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 30 мл 48% водного раствора бромистоводородной кислоты и смесь нагревают при 125°C в течение 3,5 ч. Прибавляют избыток смеси 8 н. NaOH/лед до образования щелочной среды и твердое вещество отфильтровывают и отбрасывают. Значение pH фильтрата доводят до 4-5 с помощью уксусной кислоты и полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход: 1,25 г (88%).

Стадия 6: 7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидробензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-5-он



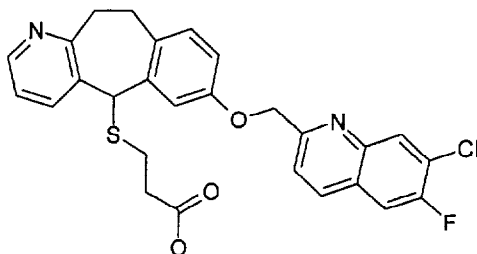
1,25 г (5,5 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 20 мл метанола. Прибавляют 1,05 мл (1,01 г; 5,6 ммоль) 30 мас./об.% раствора метоксида натрия (при этом твердое вещество растворяется). Растворитель выпаривают и остаток растворяют в 30 мл ДМФ. Прибавляют 1,52 г (5,5 ммоль) продукта, полученного в примере 3, стадия 2, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Прибавляют этиловый эфир прибавляют, что приводит к кристаллизации 1,5 г (65%) продукта.

Стадия 7: 7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-5-ол



1,5 г (3,5 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 30 мл ТГФ и 10 мл метанола. При наружном охлаждении (баня со льдом) и перемешивании порциями прибавляют 0,16 г (4,2 ммоль) борогидрида натрия. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч растворители выпаривают и остаток суспендируют в воде и перемешивают при 50°C в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход: 1,4 г (93%).

Стадия 8: 3-[7-(7-Хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовая кислота.

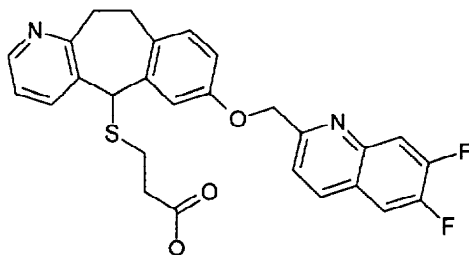


1,4 г (3,3 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 25 мл дихлорметана. Прибавляют 11,45 мл (17,05 г; 149,5 ммоль) трифторуксусной кислоты и 0,56 мл (0,68 г; 6,4 ммоль) 3-меркаптопропионовой кислоты и смесь перемешивают при 45°C в течение 16 ч. Раствор концентрируют и остаток подвергают распределению между дихлорметаном, к которому прибавлено 5% метанола, и водой. Органический слой промывают 0,5% бикарбонатом натрия и водой. После сушки раствор концентрируют, что приводит к кристаллизации этого продукта (1,0 г; 59%).

^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): 2,38-2,56 (m. 4H); 2,77-2,98 (m. 2H); 3,51-3,60 (m. 1H); 3,73-3,82 (m. 1H); 5,26 (s. 1H); 5,35 (s. 2H); 6,92-6,95 (m. 1H); 7,11-7,23 (m. 3H); 7,68, 7,74 (m. 2H); 8,06 (d. 1H); 8,28 (d. 1H); 8,37-8,39 (m. 1H); 8,43 (d. 1H); 12,2 (s., 1H).

Пример 24

Получение 3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.



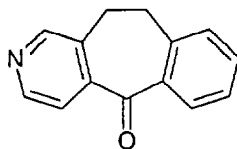
Используя в качестве исходного вещества продукт, полученный в примере 23, стадия 5, заменяя алкилирующий реагент на соответствующий из примера 1, стадия 2, и затем действуя так, как в предыдущем примере, искомым продукт получают с выходами, близкими к описанным ранее.

^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): 2,38-2,56 (m. 4H); 2,78-2,93 (m. 2H); 3,51-3,60 (m. 1H); 3,73-3,81 (m. 1H); 5,25 (s. 1H); 5,34 (s. 2H); 6,91-6,95 (m. 1H); 7,10-7,22 (m. 3H); 7,68-7,71 (d. 2H); 8,00-8,12 (m. 2H); 8,37-8,39 (m. 2H); 12,2 (b.s., 1H).

Пример 25

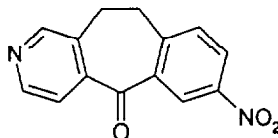
Получение 3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-с]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.

Стадия 1: 10,11-Дигидробензо[4,5]циклогепта[1,2-с]пиридин-5-он.



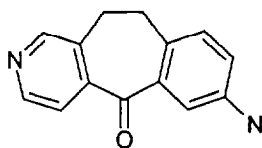
5
10 Это соединение получают в соответствии с работой J. Heterocycl. Chem. 1971, 8(1), 73-81.

10 Стадия 2: 7-Нитро-10,11-дигидробензо[4,5]циклогепта[1,2-с]пиридин-5-он.



15
20 Смесь 13,0 мл дымящей азотной кислоты и 2,5 мл 70% азотной кислоты охлаждают льдом. Порциями в течение 1 ч при перемешивании прибавляют 2,7 г (12,9 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии. После
25 дополнительного перемешивания в течение 20 мин баню со льдом заменяют на масляную баню и смесь перемешивают при 50°C в течение 30 мин. После охлаждения смесь выливают на избыток льда, подщелачивают с помощью 2 н. NaOH и смесь нагревают при 80°C в течение нескольких минут. Твердое
30 вещество отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из ацетона. Выход: 1,6 г (49%).

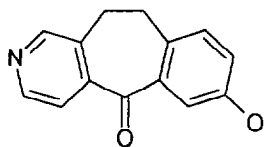
35 Стадия 3: 7-амино-10,11-дигидробензо[4,5]циклогепта[1,2-с]пиридин-5-он.



40
45 1,6 г (6,29 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 14 мл уксусной кислоты и смесь нагревают при 90°C при перемешивании. Порциями прибавляют 5,0 г (22,16 ммоль) дигидрата дихлорида
50 олова и затем перемешивание продолжают в течение еще 15 мин. Раствор выливают на лед, нейтрализуют 2 н. раствором NaOH и экстрагируют

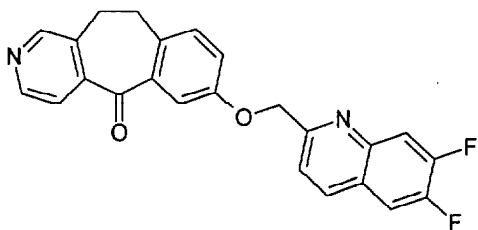
дихлорметаном. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Выход: 0,8 г (57%).

Стадия 4: 7-Гидрокси-10,11-дигидробензо[4,5]циклогепта[1,2-с]пиридин-5-он.



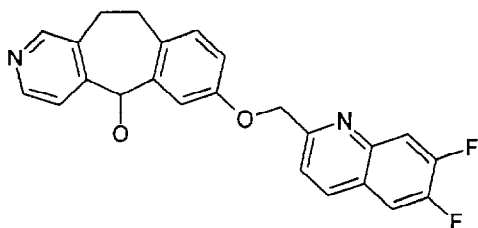
0,27 г (3,9 ммоль) Нитрита натрия порциями в течение 10 мин прибавляют к 2,6 мл концентрируют серной кислоты. Смесь нагревают при 70°C до получения прозрачного раствора. После охлаждения до комнатной температуры раствор 0,8 г (3,5 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, в 7,5 мл уксусной кислоты по каплям при перемешивании при температуре в диапазоне 25-35°C очень медленно прибавляют в раствор для нитрозирования. Через 15 мин дополнительного перемешивания раствор при кипячении с обратным холодильником по каплям прибавляют к 71 мл 10% серной кислоты. Через 15 мин дополнительного кипячения с обратным холодильником раствор концентрируют в вакууме, остаток подщелачивают с помощью 2 н. NaOH и нейтрализуют уксусной кислотой. Продукт экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат и концентрируют. Выход: 0,72 г (90%).

Стадия 5: 7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидробензо[4,5]циклогепта[1,2-с]пиридин-5-он.



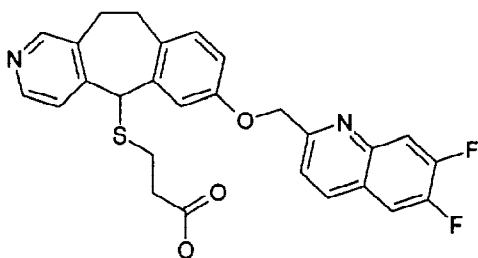
Используя в качестве исходного предыдущее соединение и применяя ту же методику, что и в примере 23, стадия 6 (используя в качестве алкилирующего реагента соединение, полученное в примере 1, стадия 4), соответствующее производное получают с выходом 85%.

Стадия 6: 7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-с]пиридин-5-ол.



Используя в качестве исходного предыдущее соединение и применяя ту же методику, что и в примере 23, стадия 7, соответствующее производное получают с выходом 69%.

Стадия 7: 3-[7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-с]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовая кислота.

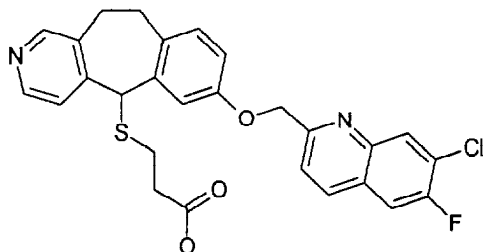


0,48 (1,1 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 10 мл дихлорметана. Прибавляют 4,1 мл трифторуксусной кислоты и 0,20 мл (0,24 г; 2,2 ммоль) 3-меркаптопропионовой кислоты. Раствор перемешивают при 45°C в течение 72 ч. Растворитель удаляют, остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой и значение pH водного слоя доводят до 5 с помощью бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат, концентрируют, и остаток хроматографируют на SiO₂, элюируя смесью дихлорметан/метанол/уксусная кислота 100:4:0,8. Выход: 0,05 г (8%).

¹H ЯМР (d₆-ДМСО): 2,39-2,58 (m.4H); 2,78-2,86 (m.2H); 3,37-3,50 (m.1H); 3,63-3,72 (m.1H); 5,24 (s.1H); 5,34 (s.2H); 6,91-6,94 (m.1H); 7,10-7,15 (m.2H); 7,27 (d.1H); 7,69 (d.1H); 8,01-8,13 (m.2H); 8,32-8,34 (m.2H); 8,42 (d.1H); 12,2 (b.s., 1H).

Пример 26

Получение 3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-с]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.



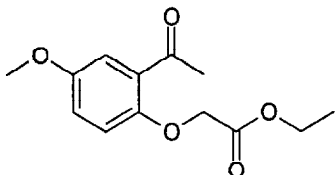
Используя в качестве исходного вещества продукт, полученный в примере 25, стадия 4, заменяя алкилирующий реагент на соответствующий из примера 3, стадия 2, и затем действуя так, как в предыдущем примере, искомый продукт получают с выходами, близкими к описанным ранее.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 2,40-2,69 (m.4H); 2,78-2,85 (m.2H); 3,37-3,50 (m.1H); 3,63-3,72 (m.1H); 5,24 (s.1H); 5,35 (s.2H); 6,91-6,95 (m.1H); 7,10-7,15 (m.2H); 7,27 (d.1H); 7,72 (d.1H); 8,07 (d.1H); 8,06-8,28 (d.1H); 8,33-8,34 (m.2H); 8,43 (d.1H); 12,2 (b.s., 1H).

Пример 27

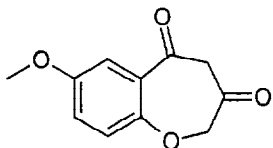
Получение 3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро-10-окса-1,3-диазадибензо[a,d]циклогептен-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.

Стадия 1: Этиловый эфир (2-ацетил-4-метоксифенокси)-уксусной кислоты



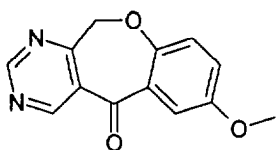
Смесь 16,6 г (100,0 ммоль) 2-гидрокси-5-метоксиацетофенона, 20 г (208 ммоль) карбоната калия, 16,7 г (100,0 ммоль) этилбромацетата и 200 мл МЭК (метилэтилкетон) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 10 ч. Твердые вещества отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Остаток суспендируют в воде и твердое вещество отфильтровывают и сушат. Выход: 10,2 г (40%).

Стадия 2: 7-Метоксибензо[b]оксепин-3,5-дион



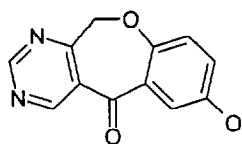
5
6,0 г (23,7 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии,
растворяют в 30 мл ДМФ, раствор охлаждают при -5°C и порциями прибавляют
10 0,95 г (23,7 ммоль) 60% гидроксида натрия. Смесь перемешивают в течение 3 ч
при комнатной температуре. Раствор выливают в избыток воды, твердое
вещество экстрагируют толуолом и водный слой отделяют и подкисляют с
15 помощью 2 н. HCl. Осадившиеся кристаллы фильтруют и сушат. Выход: 3,5 г
(71%).

Стадия 3: 7-Метокси-11Н-10-окса-1,3-диазадибензо[а,д]циклогептен-5-он.



20 1,4 г (6,78 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, и 2,0
мл (1,79 г; 15,5 ммоль) диметилацетата N,N-диметилформаида перемешивают
25 при 0°C в течение 1 ч. Растворитель удаляют и остаток промывают смесью
этанола с этиловым эфиром и получают 1,3 г промежуточного
диметиламинометиленового производного. Раствор метоксида натрия получают
30 из 0,12 г (5,2 ммоль) натрия и 13,4 мл метанола. Прибавляют 0,56 г (5,3 ммоль)
ацетата формаида и прибавляют полученный выше промежуточный продукт.
Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч и растворитель удаляют.
35 Остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой.
Органический слой сушат и концентрируют. Остаток хроматографируют на SiO_2 ,
элюируя смесью гексан/этилацетат 7:3. Выход: 0,325 мг (25%).

40 Стадия 4: 7-Метокси-11Н-10-окса-1,3-диазадибензо[а,д]циклогептен-5-он

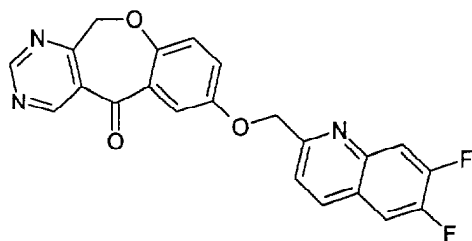


45 Раствор 0,357 г (1,47 ммоль) соединения, полученного на предыдущей
стадии, в 1,5 мл дихлорметана по каплям прибавляют к 4 мл (4 ммоль) 1 М
50 раствора трибромида бора в дихлорметане. Смесь перемешивают в течение ночи
при комнатной температуре. Прибавляют 4,5 мл воды и смесь подщелачивают с

помощью 8 н. NaOH. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

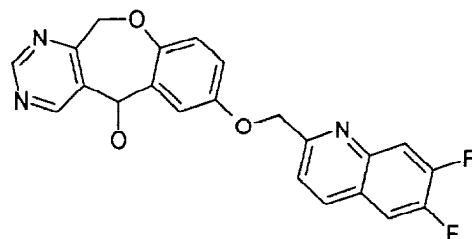
Выход: 0,235 г (70%).

Стадия 5: 7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-11Н-10-окса-1,3-
диазадибензо[а,д]циклогептен-5-он



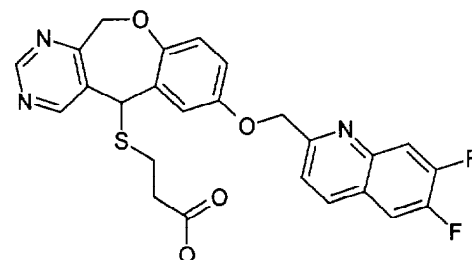
Используя в качестве исходного предыдущее соединение и применяя ту же методику, что и в примере 23, стадия 6, соответствующее производное получают с выходом 91%.

Стадия 6: 7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро-10-окса-1,3-
диазадибензо[а,д]циклогептен-5-ол.



Используя в качестве исходного предыдущее соединение и применяя ту же методику, что и в примере 23, стадия 7, соответствующее производное получают с выходом 81%.

Стадия 7: 3-[7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро-10-окса-1,3-
диазадибензо[а,д]циклогептен-5-илсульфанил]-пропионовая кислота.



Смесь 0,306 г (0,75 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, 6 мл дихлорметана, 2,6 мл трифторуксусной кислоты и 0,13 мл (0,15 г; 1,5 ммоль) 3-меркаптопропионовой кислоты перемешивают при 45°C в течение 72 ч. Растворитель выпаривают, остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой и бикарбонат натрия прибавляют до достижения pH = 5.

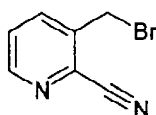
Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют до небольшого объема, что приводит к кристаллизации 0,061 г искомого продукта. Выход: 16%.

¹H ЯМР (d6-ДМСО): 2,45 (t.2H); 2,66 (t.2H); 4,85-5,42 (система АВ, 2H); 5,18 (s.1H); 5,34 (s.2H); 6,98-7,02 (m.1H); 7,10-7,16 (m.2H); 7,70 (s.2H); 8,00-8,13 (m.2H); 8,43 (d.2H); 8,79 (s.1H); 9,02 (s.1H).

Пример 28

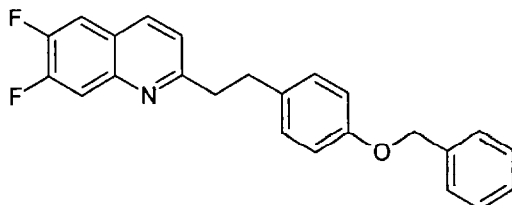
Получение 3-{7-[2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)-этил]-5,11-дигидро-10-окса-4-азадибензо[a,d]циклогептен-5-илсульфанил}-пропионовой кислоты.

Стадия 1: 3-Бромметилпиридин-2-карбонитрил.



Это соединение получают в соответствии с работой WO 89/10369.

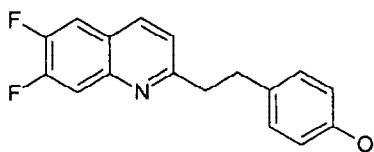
Стадия 2: 2-[2-(4-Бензилоксифенил)-этил]-6,7-дифторхинолин



Раствор 8,9 г (49,6 ммоль) продукта, полученного в примере 1, стадия 3, в 90 мл ТГФ охлаждают до -50°C. Прибавляют 28,6 мл (57,2 ммоль) 2 М раствора диизопропиламида лития и раствору дают нагреться до -10°C. Через 15 мин перемешивания при этой температуре сильно окрашенный раствор повторно охлаждают до -50°C. В этот охлажденный раствор по каплям прибавляют раствор 11,6 г (49,8 ммоль) 1-бензилокси-4-хлорметилбензола в 60 мл ТГФ. Смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение

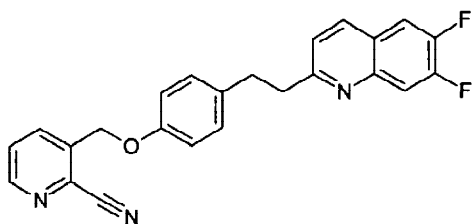
ночи. Растворитель выпаривают и остаток, который затвердевает при охлаждении, перемешивают с этиловым эфиром и фильтруют. Остаток фильтруют через SiO₂, элюируя дихлорметаном. Выход равен 3,75 г (20%).

Стадия 3: 4-[2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)-этил]-фенол.



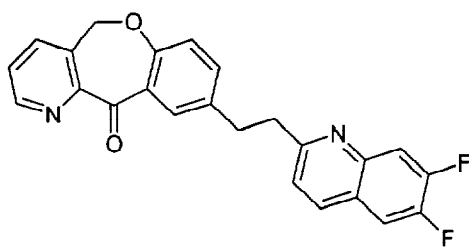
7,1 г (18,9 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 250 мл метанола. По каплям прибавляют количество насыщенного раствора хлорида водорода в метаноле, достаточное для полного растворения. Прибавляют 0,7 г 10% палладиевого катализатора на угле и смесь гидрируют при давлении 40 фунт-сила/дюйм² в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывают и раствор концентрируют. Остаток подвергают распределению между дихлорметаном и 4 н. раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Выход: 4,6 г (85%).

Стадия 4: 2-{4-[2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)-этил]-феноксиметил}-бензонитрил.



1,0 г (5,0 ммоль) Соединения, полученного на стадии 1, 0,077 г (0,5 ммоль) йодида натрия, 1,6 г (5,0 ммоль) карбоната цезия и 1,4 г (3,5 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, в 23 мл ацетона перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4,5 ч. После охлаждения твердые вещества отфильтровывают и фильтрат концентрируют и получают 1,6 г (79%) твердого вещества.

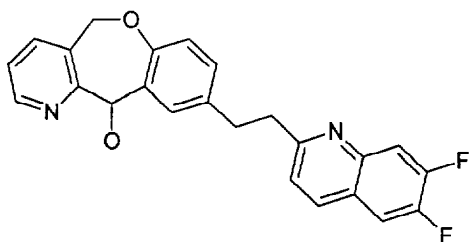
Стадия 5: 7-[2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)-этил]-11Н-10-окса-4-азадибензо[а,д]циклогептен-5-он.



1,0 г (2,5 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, и 6,0 мл трифторметансульфоновой кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор осторожно выливают на избыток льда и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре и 30 мин при 35°C. Смесь подщелачивают с помощью 25% NaOH, экстрагируют дихлорметаном,

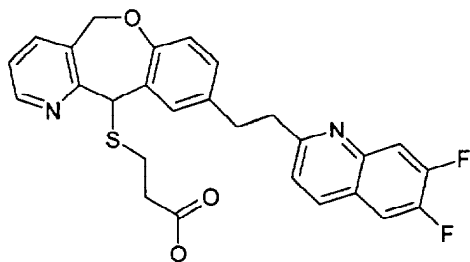
промывают водой, сушат и концентрируют и получают твердое вещество, которое промывают этилацетатом и сушат. Выход: 0,9 г (88%).

Стадия 6: 7-[2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)-этил]-5,11-дигидро-10-окса-4-азадибензо[а,d]циклогептен-5-ол.



Используя в качестве исходного предыдущее соединение и применяя ту же методику, что и в примере 23, стадия 7, соответствующее производное получают с выходом 92%.

Стадия 7: 3-{7-[2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)-этил]-5,11-дигидро-10-окса-4-азадибензо[а,d]циклогептен-5-илсульфанил}-пропионовая кислота.

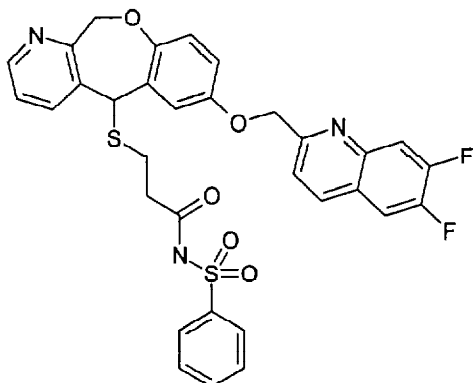


0,378 г (0,93 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 8 мл дихлорметана. Прибавляют 3,8 мл трифторуксусной кислоты и 0,23 г (2,16 ммоль) 3-меркаптопропионовой кислоты и смесь перемешивают при 45°C в течение 72 ч. Растворитель выпаривают и остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой. Значение pH водного слоя доводят до 5 раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток растворяют в этиловом эфире и фильтруют и получают 0,29 г искомого продукта (63%).

¹H ЯМР (d6-DMCO): 2,43 (t.2H); 2,55-2,72 (m.2H); 3,01 (t.2H); 3,17-3,25 (m.2H); 4,99-5,88 (система АВ, 2H); 5,83 (s.1H); 6,75 (d.1H); 7,07-7,10 (m.1H); 7,31 (s.1H); 7,37-7,41 (m.1H); 7,51 (d.1H); 8,81-7,84 (m.1H); 7,93-8,05 (m.2H); 8,28 (d.1H); 8,44-8,46 (m.1H).

Пример 29

Получение N-{3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро-10-окса-1-азадибензо[a,d]циклогептен-5-илсульфанил]-пропионил}-бензолсульфонамида.



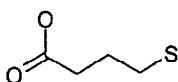
Смесь 0,28 г (0,57 ммоль) соединения, полученного в примере 1, стадия 7, 0,09 г (0,57 ммоль) бензолсульфонамида, 0,144 г (0,7 ммоль) (3-диметиламинопропил)-этилкарбодиимида, 0,092 г (0,75 ммоль) ДМАП (диметиламинопиридин) в 7 мл дихлорметана перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Прибавляют воду и дополнительное количество дихлорметана и органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток хроматографируют на SiO₂, элюируя смесью дихлорметан/метанол 95:5. Выход: 0,33 г (92%).

¹H ЯМР (Cl₃CD): 2,17-2,40 (m.2H); 2,56-2,71 (m.2H); 4,77 (s.1H); 4,99-5,66 (система АВ, 2H); 5,31 (s.2H); 6,87-6,94 (m.2H); 7,07 (d.1H); 7,49-7,67 (m.6H); 7,77, 7,84 (m.1H); 8,04-8,06 (m.2H); 8,14 (d.1H); 8,44-8,46 (m.1H).

Пример 30

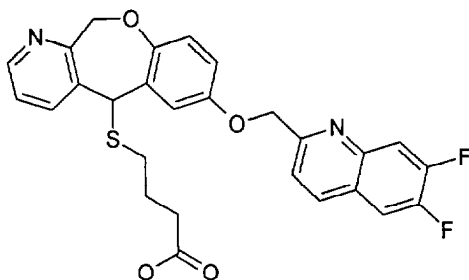
Получение 4-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро-10-окса-1-азадибензо[a,d]циклогептен-5-илсульфанил]-масляной кислоты.

Стадия 1: 4-Меркаптомасляная кислота.



Это соединение получают в соответствии с работой US 5872280.

Стадия 2: 4-[7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро-10-окса-1-азадибензо[a,d]циклогептен-5-илсульфанил]-масляная кислота.

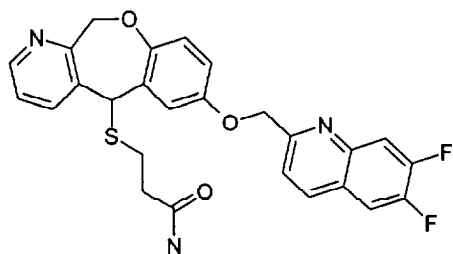


Смесь 0,3 г (0,74 ммоль) соединения, полученного в примере 1, стадия 6, 0,17 г (1,41 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, 2,5 мл трифторуксусной кислоты и 10 мл дихлорметана перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители удаляют, остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой, значение pH доводят до 5 с помощью бикарбоната натрия и органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Искомый продукт кристаллизуется при добавлении небольшого количества диэтилового эфира. Выход: 0,3 г (80%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 1,64-1,69 (m.2H); 2,20 (t.2H); 2,42 (t.2H); 4,86-5,67 (система АВ, 2H); 5,10 (s.1H); 5,33 (s.2H); 6,97 (s.2H); 7,08 (s.1H); 7,30-7,34 (m.1H); 7,69-7,77 (m.2H); 8,00-8,13 (m.2H); 8,42-8,45 (m.2H); 12,10 (s.1H).

Пример 31

Получение 3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро-10-окса-1-азадибензо[a,d]циклогептен-5-илсульфанил]-пропионамида.



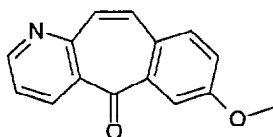
0,3 г (0,61 ммоль) Продукта, полученного в примере 1, стадия 7, растворяют в 20 мл ТГФ. Прибавляют 0,1 г (0,61 ммоль) карбонилдиимидазола и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Прибавляют 10 мл насыщенного с помощью NH_3 этанола и перемешивание продолжают в течение 6 ч. Растворители удаляют и остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой. Органический слой промывают водой, сушат, концентрируют и остаток хроматографируют на SiO_2 , элюируя смесью $\text{Cl}_2\text{CH}_2/\text{MeOH}$ /водный раствор NH_3 40:8:1. Выход: 0.13 г (43%).

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 2,31 (t.2H); 2,60 (t.2H); 4,87-5,66 (система АВ, 2H);
5,15 (s.1H); 5,33 (s.2H); 6,92 (s.1H); 6,97 (s.2H); 7,11 (s.1H); 7,32-7,38 (m.2H);
7,70-7,79 (m.2H); 8,01-8,14 (m.2H); 8,42-8,45 (m.2H).

Пример 32

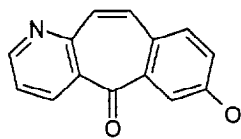
Получение 3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.

Стадия 1: 7-Метоксибензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-он.



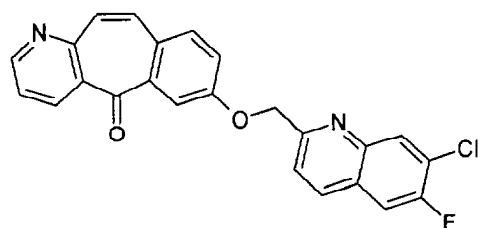
Смесь 2,3 г (9,6 ммоль) продукта, полученного в примере 23, стадия 4, 1,85 г (16,6 ммоль) диоксида селена и 5 мл пиридина перемешивают при 120°C в течение 6 ч. Смесь выливают в избыток петролейного эфира и раствор выпаривают и получают 0,55 г (24%) искомого продукта, достаточно чистого, чтобы продолжать синтез.

Стадия 2: 7-Гидрокси-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-он.



Раствор 0,55 г (2,31 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, в 10 мл 48% водного раствора бромистоводородной кислоты перемешивают при 125°C в течение 6 ч. После охлаждения смесь подщелачивают с помощью 6 н. NaOH и нейтрализуют уксусной кислотой. Осадившееся при этом твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход: 0,49 г (95%).

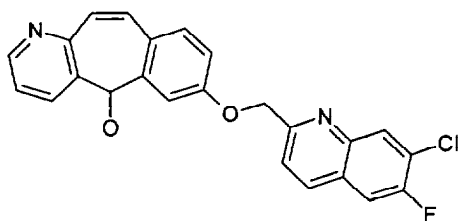
Стадия 3: 7-(7-Хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-он.



0,17 г (0,76 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 5 мл ДМФ. Прибавляют 0,03 г (0,75 ммоль) 60% гидроксида натрия и смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре.

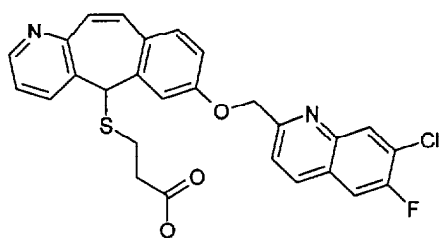
Прибавляют 0,21 г (0,76 ммоль) продукта, полученного в примере 3, стадия 2, и перемешивание продолжают в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой. Органический слой сушат и концентрируют. После прибавления небольшого количества этилового эфира осаждается некоторое количество примесей. После фильтрования, раствор концентрируют, что приводит к кристаллизации 0,14 г (44%) искомого продукта.

Стадия 4: 7-(7-Хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-ол.



0,14 г (0,33 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 3 мл ТГФ и 2 мл метанола. Затем прибавляют 0,015 г (0,4 ммоль) борогидрида натрия при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч растворитель выпаривают и остаток перемешивают с горячей водой, фильтруют и сушат. Выход: 0,13 г (92%).

Стадия 5: 3-[7-(7-Хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовая кислота.



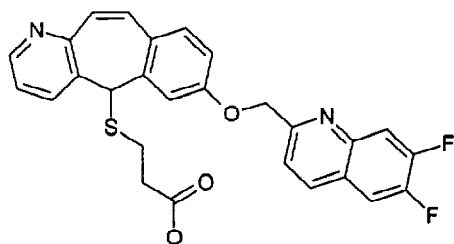
Смесь 0,13 г (0,3 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, 0,052 мл (0,06 г; 0,6 ммоль) 3-меркаптопропионовой кислоты, 1,06 мл трифторуксусной кислоты и 5 мл дихлорметана перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После концентрирования, остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой, значение рН водного слоя

доводят до 5 с помощью бикарбоната натрия и органический слой сушат и концентрируют. Кристаллизуется 0,075 г искомого продукта. Выход: 48%.

¹H ЯМР (d6-ДМСО): 2,32-2,36 (m.4H); 5,43 (s.3H); 6,91-6,95 (m.1H); 7,05-7,16 (m.2H); 7,30-7,44 (m.3H); 7,74-7,77 (m.1H); 7,82-7,84 (m.1H); 8,06-8,09 (m.1H); 8,20-8,31 (m.1H); 8,43-8,52 (m.2H); 12.20 (s.1H).

Пример 33

Получение 3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.

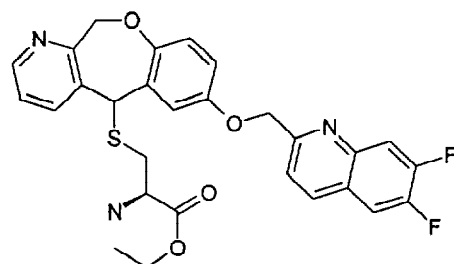


Используя в качестве исходного вещества продукт, полученный в примере 32, стадия 2, заменяя алкилирующий реагент на соответствующий из примера 1, стадия 2, и затем действуя так, как в предыдущем примере, искомым продуктом получают с выходами, близкими к описанным ранее.

¹H ЯМР (d6-ДМСО): 2,33-2,35 (m.4H); 5,43 (s.3H); 6,90-6,94 (m.1H); 7,05-7,16 (m.2H); 7,29-7,44 (m.3H); 7,70-7,73 (m.1H); 7,82-7,84 (m.1H); 8,02-8,14 (m.2H); 8,42-8,52 (m.2H); 12,22 (s.1H).

Пример 34

Получение (+)-3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро-10-окса-1-азабензо[а,d]циклогептен-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.



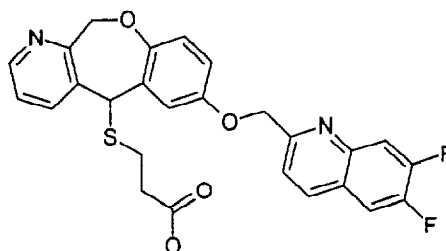
Стадия 1: Этиловый эфир 2-(R)-амино-3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро-10-окса-1-азабензо[а,d]циклогептен-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты и разделение диастереоизомеров

Смесь 9,9 г (24,35 ммоль) продукта, полученного в примере 1, стадия 6, 5,4 г (29,08 ммоль) гидрохлорида этилового эфира L-цистеина и 84 мл

трифторуксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и остаток подвергают распределению между насыщенным раствором NaHCO_3 и этиловым эфиром, к которому прибавлено несколько капель дихлорметана. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют и получают масло, которое вскоре кристаллизуется. Выход равен 11,9 г (90%).

Продукт в течение 30 мин при комнатной температуре перемешивают с 200 мл этилового эфира и фильтруют. Твердое вещество (9 г) растворяют в мл дихлорметана и прибавляют мл диизопропилового эфира. Осадившееся твердое вещество (6 г) отфильтровывают и еще раз дважды перекристаллизовывают из смеси дихлорметан/диизопропиловый эфир. Таким образом получают 1,9 г твердого вещества, обладающего температурой плавления, равной 123-124°C, $[\alpha]_D = +38^\circ$ (EtOH) и чистотой по данным ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), равной 96,2%. Все, кроме последнего, маточные растворы объединяют и концентрируют и остаток (10 г) кристаллизуют из 100 мл этанола и 65 мл воды и получают 4,2 г твердого вещества. После новой стадии кристаллизации из 42 мл этанола и 27 мл воды получают 3,6 г продукта, обладающего температурой плавления, равной 70-73°C, $[\alpha]_D = -12,9^\circ$ (EtOH) и чистотой по данным ВЭЖХ, равной 98,7%.

Стадия 2: (+)-3-[7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро-10-окса-1-азадибензо[a,d]циклогептен-5-илсульфанил]-пропионовая кислота.



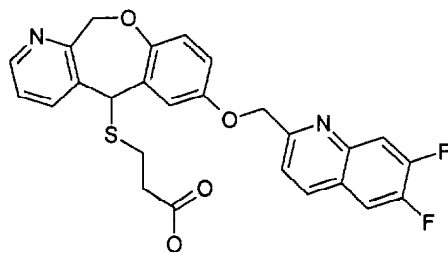
Правовращающий изомер

Смесь 3,2 г (5,95 ммоль) закристаллизованного из $\text{Cl}_2\text{CH}_2/\text{iPr}_2\text{O}$ полученного выше изомера, 80 мл дихлорметана, 0,085 мл уксусной кислоты и 0,96 мл (0,84 г; 7,1 ммоль) изоамилнитрита в течение 2 ч перемешивают при кипячении с обратным холодильником (в атмосфере N_2). Растворитель удаляют и

остаток подвергают распределению между гексаном и водой. Органический слой промывают 4% раствором NaHCO_3 , водой, сушат и концентрируют и получают 3,2 г (98%) соответствующего диазопроизводного. Это соединение растворяют в 64 мл дихлорметана, раствор охлаждают до 0°C и при этой температуре по каплям медленно прибавляют 13 мл 57% ИН. Перемешивания при 0°C продолжают в течение 1 ч. Затем смесь нейтрализуют насыщенным раствором NaHCO_3 , прибавляют количество 40% раствора бисульфита натрия, достаточное для обесцвечивания, и продукт экстрагируют избытком диэтилового эфира. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют и получают 2,4 г продукта, который растворяют в 24 мл ТГФ. Прибавляют раствор 0,38 г гидроксида лития в 8 мл воды и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток промывают диэтиловым эфиром и фильтруют. Остаток подвергают распределению между 10% раствором лимонной кислоты и этилацетатом. Органический слой сушат и концентрируют и получают 1,3 г продукта, который очищают с помощью двукратной хроматографии на SiO_2 , в первый раз элюируя смесью этилацетат/ацетон/уксусная кислота 100:20:1, а во второй раз - смесью дихлорметан/метанол/водный раствор аммиака 40:8:1. Получают 0,43 г твердого вещества, обладающего $[\alpha]_D = +4,8^\circ$ и оптической чистотой, равной 96,3% (капиллярный электрофорез).

Пример 35

Получение (-)-3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро-10-окса-1-азадибензо[a,d]циклопентен-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.



Левовращающий изомер

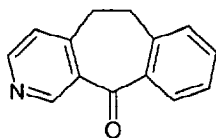
3,5 г Перекристаллизованного из смеси этанол/вода изомера, полученного в примере 34, стадия 1, превращают в соответствующее диазопроизводное и затем дезаминируют, омыляют и очищают по методике, описанной в предыдущем

примере. Получают 0,53 г искомой кислоты, обладающей $[\alpha]_D = -4,5^\circ$ и оптической чистотой, равной 89,4% (капиллярный электрофорез).

Пример 36

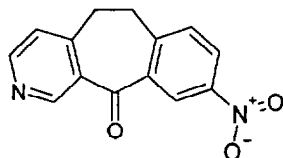
Получение 3-[9-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-6,11-дигидро-5H-бензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-илсульфанил]-пропионовой кислоты

Стадия 1: 5,6-Дигидробензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-он



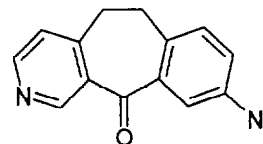
Это соединение получают в соответствии с работой J. Heterocycl. Chem. 1971, 8(1), 73.

Стадия 2: 9-Нитро-5,6-дигидробензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-он



Смесь 7,6 мл дымящей азотной кислоты и 1,6 мл концентрированной серной кислоты охлаждают в бане со льдом. Порциями в течение 1 ч при перемешивании прибавляют 1,6 г (7,6 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, и смесь перемешивают в течение еще 20 мин при такой же температуре и 45 мин при 50°C. Раствор выливают на избыток льда и подщелачивают с помощью избытка 2 н. NaOH. После нагревания при 40°C в течение нескольких минут твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. После кристаллизации из ацетона получают 1,1 г (56%) искомого соединения.

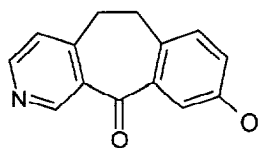
Стадия 3: 9-Амино-5,6-дигидробензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-он



Суспензию 0,6 г (0,23 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 5 мл уксусной кислоты. После нагревания до 90°C порциями прибавляют 1,8 г (0,79 ммоль) дигидрата хлорида олова(II). Перемешивание при 90°C продолжают в течение еще 15 мин. После выливания на избыток льда и подщелачивания 2 н. раствором NaOH продукт экстрагируют

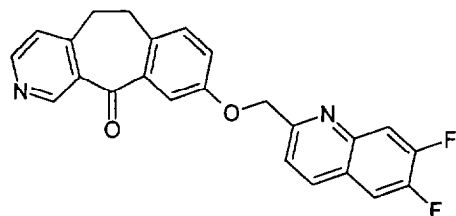
дихлорметаном, промывают водой и концентрируют. Получают 0,575 г
аминоацетона и его используют непосредственно на следующей стадии.

5 Стадия 4: 9-Гидрокси-5,6-дигидробензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-
он



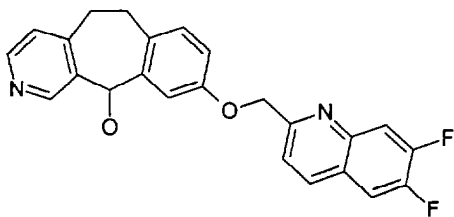
0,19 г Нитрита натрия в течение 10 мин прибавляют к 1,9 мл
концентрированной серной кислоты. Смесь нагревают при 70° С до получения
15 прозрачного раствора. По каплям при 25-30°С прибавляют раствор 0,575 г (0,25
ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, в 5,4 мл уксусной
кислоты. Смесь перемешивают в течение 10 мин и в 52 мл 10% серной кислоты
20 при кипячении с обратным холодильником по каплям прибавляют раствор соли
дiazония. Через 15 мин кипячения с обратным холодильником раствор
концентрируют в вакууме и остаток последовательно обрабатывают 2 н.
25 раствором NaOH до щелочной реакции и уксусной кислотой до pH = 5. Продукт
экстрагируют этилацетатом, раствор промывают водой, сушат и концентрируют.
Таким образом получают 0,36 г чистого искомого соединения (63%).

30 Стадия 5: 9-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-5,6-
дигидробензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-он



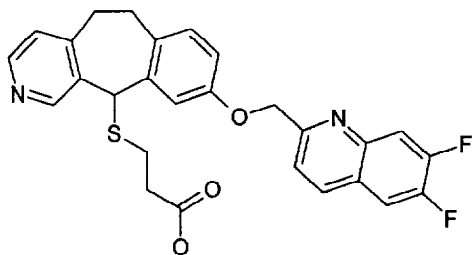
40 0,175 г (0,77 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии,
растворяют в 5 мл ДМФ. Прибавляют 0,0312 г (0,78 ммоль) 60% гидроксида
натрия и смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре.
45 Прибавляют 0,211 г (0,82 ммоль) продукта, полученного в примере 1, стадия 2, и
перемешивание продолжают в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и остаток
подвергают распределению между дихлорметаном и водой. Органический слой
сушат и концентрируют. Таким образом получают 0,304 г (97%) искомого
50 продукта.

Стадия 6: 9-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-6,11-дигидро-5Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-ол



0,304 г (0,75 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 6 мл ТГФ и 2 мл метанола. При перемешивании и охлаждении в бане со льдом к нему прибавляют 0,036 г (0,96 ммоль) борогидрида натрия. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре растворитель выпаривают и остаток перемешивают с горячей водой, фильтруют и сушат. Выход: 0,264 г (86%).

Стадия 7: 3-[9-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-6,11-дигидро-5Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-илсульфанил]-пропионовая кислота

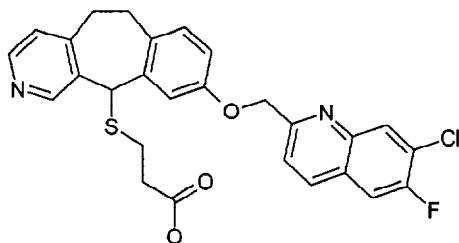


Смесь 0,264 г (0,65 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, 0,11 мл (0,12 г; 1,27 ммоль) 3-меркаптопропионовой кислоты, 2,3 мл трифторуксусной кислоты и 5,5 мл дихлорметана перемешивают при 45°C в течение 72 ч. После концентрирования остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой, значение рН водного слоя доводят до 5 с помощью бикарбоната натрия и органический слой сушат и концентрируют. Кристаллизуется 0,13 г искомого продукта. Выход: 40%.

¹H ЯМР (d6-ДМСО): 2,39-2,57 (m.4H); 2,73-2,87 (m.2H); 3,37-3,45 (m.1H); 3,74-3,84 (m.1H); 5,32 (s.1H); 5,35 (s.2H); 6,90-6,945 (m.1H); 7,12-7,16 (m.3H); 7,69 (d.1H); 8,01-8,13 (m.2H); 8,30 (d.1H); 8,41-8,46 (m.2H); 12,2 (b.s., 1H).

Пример 37

Получение 3-[9-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-6,11-дигидро-5Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-илсульфанил]-пропионовой кислоты.



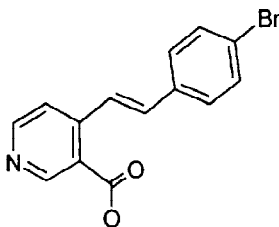
Используя в качестве исходного вещества продукт, полученный в примере 35, стадия 3, заменяя алкилирующий реагент на соответствующий из примера 3, стадия 2, и затем действуя так, как в предыдущем примере, искомый продукт получают с выходами, близкими к описанным ранее.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): 2,39-2,57 (m.4H); 2,73-2,86 (m.2H); 3,27-3,44 (m.1H); 3,75-3,84 (m.1H); 5,30 (s.1H); 5,35 (s.2H); 6,91-6,94 (m.1H); 7,13-7,16 (m.3H); 7,72 (d.1H); 8,06 (d.1H); 8,28 (d.1H); 8,43 (d.2H); 12,2 (b.s., 1H).

Пример 38

Получение 3-{9-[2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)-винил]-11Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-илсульфанил}-пропионовой кислоты.

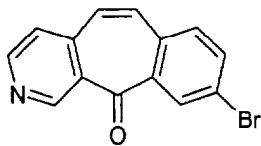
Стадия 1: 4-[2-(4-Бромфенил)-винил]-никотиновая кислота



0,9 г (22,5 ммоль) 60% Суспензии гидроксида натрия в парафине прибавляют к раствору 2,25 г (30,40 ммоль) трет-бутанола в 27,5 мл ДМФ. Смесь нагревают на водяной бане в течение 30 мин, пока не прекратится выделение водорода. Смесь охлаждают при 0°C и по каплям при перемешивании прибавляют 2,5 г (15,13 ммоль) этил-4-метилникотината в 2,5 мл ДМФ. Через 1,5 ч перемешивания при такой же температуре по каплям прибавляют 3,4 г (18,37 ммоль) 4-бромбензальдегида в 2,5 мл ДМФ. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раствор выливают на 100 г льда и фильтруют. Фильтрат подкисляют уксусной кислотой и твердое вещество

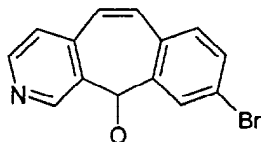
отфильтровывают, промывают водой и сушат и получают 1,85 г (40%) продукта, который используют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: 9-Бромбензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-он



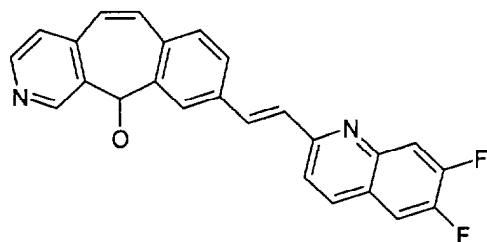
Смесь 16 г ПФК и 1,3 г (4,27 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, перемешивают при 225°C в течение 45 мин. После охлаждения до 100°C смесь выливают в воду, подщелачивают с помощью NaOH и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают рассолом, сушат и концентрируют и получают 0,6 чистого продукта (49%).

Стадия 3: 9-Бром-11H-бензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-ол



Раствор 0,46 г (1,61 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, в 12 мл ТГФ и 4 мл метанола охлаждают снаружи в бане со льдом. При перемешивании порциями прибавляют 0,073 г (1,93 ммоль) борогидрида натрия. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре растворитель выпаривают в вакууме. Остаток суспендируют в воде, фильтруют и промывают дополнительным количеством воды. После сушки его масса составляет 458 мг (99%).

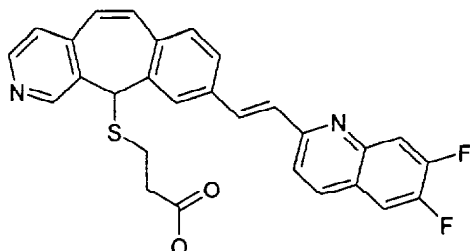
Стадия 4: 9-[2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)-винил]-11H-бензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-ол



Смесь 225 мг (0,78 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, 166 мг (0,87 ммоль) соединения, полученного в примере 10, стадия 4, 5 мг ацетата палладия, 22 мг три-о-толилфосфина и 1,5 мл ДМФ перемешивают в атмосфере N₂. После охлаждения в бане со льдом в смесь по каплям прибавляют

раствор 0,17 мл триэтиламина в 0,8 мл ДМФ и смесь нагревают при 100°C в течение 1 ч. После достижения комнатной температуры по каплям прибавляют 3 мл воды и осадившееся твердое вещество отфильтровывают и промывают водой и диизопропиловым эфиром. Выход равен 279 мг (90%).

Стадия 5: 3-{9-[2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)-винил]-11Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-с]пиридин-11-илсульфанил}-пропионовая кислота.



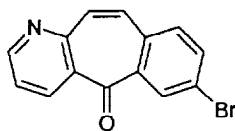
276 мг (0,69 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, суспендируют в 5,8 мл дихлорметана. Прибавляют 2,4 мл трифторуксусной кислоты и затем 0,12 мл (0,13 г; 1,38 ммоль) 3-меркаптопропионовой кислоты. Раствор нагревают при 45°C в течение 72 ч и затем растворитель удаляют в вакууме. Остаток перемешивают с водой и дихлорметаном. Значение pH водного слоя доводят до 5 путем прибавления бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Продукт кристаллизуется при добавлении диэтилового эфира. Выход равен 130 мг (38%).

¹H ЯМР (d6-ДМСО): 2,42-2,44 (m.4H); 5,63 (s.1H); 7,01-7,27 (m.2H); 7,41-7,55 (m.2H); 7,58 (d.1H); 7,71-7,74 (m.1H); 7,86-8,09 (m.5H); 8,40 (d.1H); 8,51 (d.1H); 8,68 (s.1H); 12,23 (b.s.1H).

Пример 39

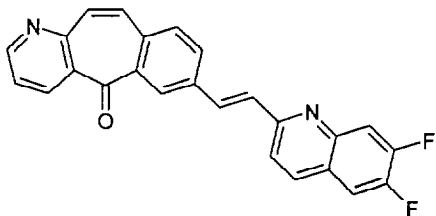
Получение 3-{7-[2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)-винил]-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-5-илсульфанил}-пропионовой кислоты.

Стадия 1: 7-Бромбензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-5-он



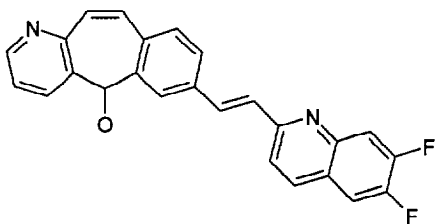
Это соединение получают в соответствии с описанием в работе J. Heterocyclic Chem., 23, 1331 (1986).

Стадия 2: 7-[2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)-винил]-бензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-5-он



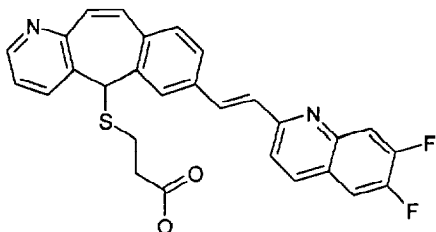
Смесь 300 мг (1,048 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, 223 мг (1,169 ммоль) соединения, полученного в примере 10, стадия 4, 6,0 мг ацетата палладия, 30 мг три-о-толилфосфина и 2,0 мл ДМФ перемешивают в атмосфере N₂. После охлаждения в бане со льдом в смесь по каплям прибавляют раствор 0,23 мл триэтиламина в 1,0 мл ДМФ и смесь нагревают при 100°C в течение 1 ч. После достижения комнатной температуры по каплям прибавляют 4 мл воды и осадившееся твердое вещество отфильтровывают и промывают водой и диизопропиловым эфиром. Выход равен 340 мг (82%).

Стадия 3: 7-[2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)-винил]-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-5-ол.



340 мг (0,85 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 5 мл ТГФ и 3 мл метанола. При перемешивании и охлаждении в бане со льдом к нему прибавляют 0,042 г (1,1 ммоль) борогидрида натрия. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре растворитель выпаривают и остаток перемешивают с горячей водой, фильтруют и сушат. Выход: 0,30 г (88%).

Стадия 4: 3-{7-[2-(6,7-Дифторхинолин-2-ил)-винил]-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-5-илсульфанил}-пропионовая кислота.

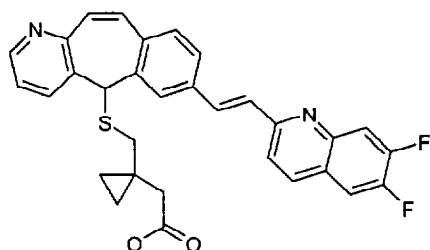


Смесь 0,15 г (0,376 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, 0,065 мл (0,07 г; 0,75 ммоль) 3-меркаптопропионовой кислоты, 1,32 мл трифторуксусной кислоты и 6 мл дихлорметана перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После концентрирования остаток подвергают распределению между дихлорметаном и водой, значение pH водного слоя доводят до 5 с помощью бикарбоната натрия и органический слой сушат и концентрируют. Кристаллизуется 0,140 г искомого продукта. Выход: 76%.

^1H ЯМР (Cl_3CD): 2,42-2,62 (m, 4H); 5,32 (s, 1H); 7,22-7,86 (c.s. 12 H); 8,15 (d, 1H); 8,50 (m, 1H).

Пример 40

Получение (1-{7-[2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)-винил]-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанилметил}-циклопропил)уксусной кислоты.

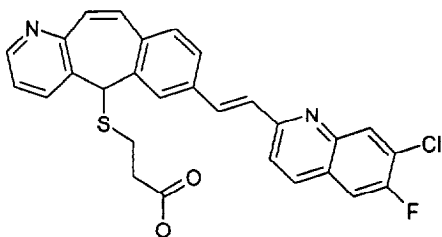


Смесь 0,120 г (0,30 ммоль) соединения, полученного в примере 39, стадия 3, 0,1 г (0,62 ммоль) соединения, полученного в примере 7, стадия 1, 1,2 мл трифторуксусной кислоты и 5 мл дихлорметана перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После концентрирования остаток растворяют в 10 мл этанола. Прибавляют 3 мл 2 н. NaOH и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После нейтрализации 2 н. раствором HCl этанол выпаривают и продукт экстрагируют дихлорметаном и сушат. После концентрирования и обработки изопропиловым эфиром кристаллизуется 0,10 г искомого продукта (суммарный выход 64%).

^1H ЯМР (Cl_3CD): 0,35-0,58 (m, 4H); 2,11-2,36 (m, 2H); 2,52-2,65 (m, 2H); 5,28 (s, 1H); 7,21-7,80 (c.s. 12H); 8,19 (d, 1H); 8,48-8,52 (m, 1H).

Пример 41

Получение 3-{7-[2-(7-хлор-6-фторхинолин-2-ил)-винил]-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил}-пропионовой кислоты.

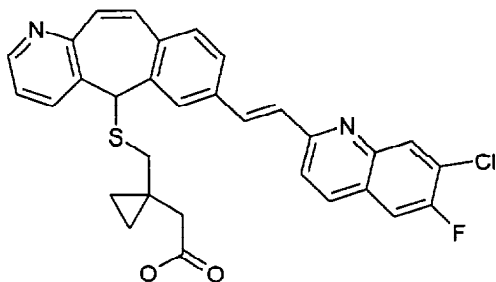


Это соединение получают аналогично тому, как это делают в примере 39, но заменяя 6,7-дифтор-2-винилхинолин, полученный в примере 10, стадия 4, на соответствующий 7-хлор-6-фтор-2-винилхинолин.

^1H ЯМР (Cl_3CD): 2,42-2,63 (m. 4H); 5,31 (s. 1H); 7,21-7,76 (с.с. 11H); 8,08-8,17 (m. 2H); 8,51-8,58 (m. 1H).

Пример 42

Получение (1-{7-[2-(7-хлор-6-фторхинолин-2-ил)-винил]-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанилметил}-циклопропил)-уксусной кислоты



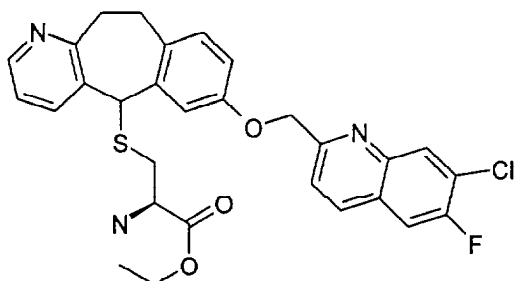
Это соединение получают аналогично тому, как это делают в примере 40, но заменяя 6,7-дифтор-2-винилхинолин, полученный в примере 10, стадия 4, на соответствующий 7-хлор-6-фтор-2-винилхинолин.

^1H ЯМР (Cl_3CD): 0,33-0,39 (m. 4H); 2,15 (s. 2H); 2,47 (s. 2H); 5,40 (s. 1H); 7,07-7,12 (m. 1H); 7,25-7,29 (m. 1H); 7,38-7,43 (m. 2H); 7,53-7,58 (m. 2H); 7,71-7,74 (m. 1H); 7,85-7,87 (m. 2H); 7,91-8,05 (m. 2H); 8,21-8,23 (m. 1H); 8,39-8,42 (m. 1H); 8,53-8,54 (m. 1H); 12,05 (b.s. 1H).

Пример 43

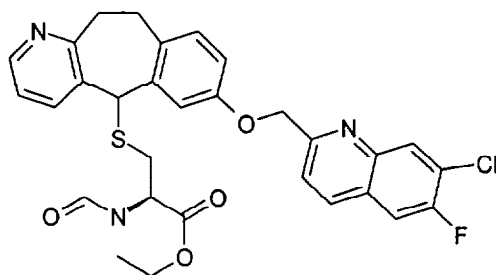
Получение (+) 3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.

Стадия 1: Этиловый эфир 2-(R)-амино-3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.



Смесь 10,0 г (23,76 ммоль) продукта, полученного в примере 23, стадия 7, 9,7 г (52,3 ммоль) гидрохлорида этилового эфира L-цистеина и 105 мл трифторуксусной кислоты перемешивают при 60°C в течение 48 ч. Растворитель выпаривают и остаток подвергают распределению между насыщенным раствором NaHCO_3 и хлороформом. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют и получают масло, которое кристаллизуют из смеси этиловый эфир/диизопропиловый эфир. Выход равен 10,4 г (80%).

Стадия 2: Этиловый эфир 3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил]-2-(R)-формиламинопропионовой кислоты и



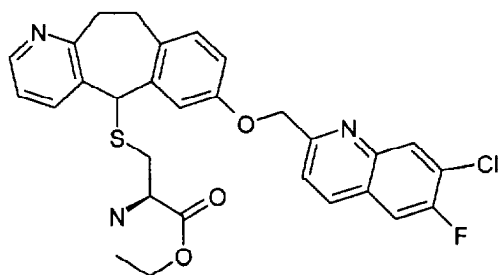
Смесь 7,7 г (13,9 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, и 58 мл этилформиата кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения твердое вещество отфильтровывают и промывают этилацетатом и получают 5,2 г. Его дважды перекристаллизовывают из ТГФ, что дает 2,3 г более полярного диастереоизомера (56%). Объединенные маточные растворы выпаривают и 5 раз перекристаллизовывают из смеси этанол/вода и получают

1,7 г (42%) более полярного диастереоизомера. Соответствующие диастереоизомеры разделяют на ССF с использованием смеси этилацетат/этанол 10/0,5 в качестве элюента.

^1H ЯМР (Cl_3CD) более полярный диастереоизомер: 1,22 (t.3H); 2,60-2,93 (m.2H); 2,84-2,90 (m.1H); 3,09-3,15 (m.1H); 3,60-3,66 (m.1H); 3,93-3,97 (m.1H); 4,13-4,22 (m.2H); 4,92-4,96 (m.1H); 5,03 (s.1H); 5,35 (s.2H); 6,25 (d.1H); 6,88-6,96 (m.2H); 7,12-7,17 (m.2H); 7,54 (d.1H); 7,63-7,72 (2H); 8,12-8,15 (m.2H); 8,25 (s.1H); 8,43-8,44 (m.1H).

^1H ЯМР (Cl_3CD) менее полярный диастереоизомер: 1,29 (t.3H); 2,75-2,94 (m.2H); 2,84-2,94 (m.1H); 3,06-3,14 (m.1H); 3,68-3,81 (m.1H); 3,82-3,86 (m.1H); 4,22 (q.2H); 4,79-4,84 (m.1H); 4,91 (s.1H); 5,35 (s.2H); 6,15 (d.1H); 6,87-6,92 (m.2H); 7,09-7,15 (m.2H); 7,55 (d.1H); 7,67-7,70 (1H); 8,06 (s.1H); 8,12-8,19 (m.2H); 8,44 (m.1H).

Стадия 3: (+)Этиловый эфир 2-(R)-амино-3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5H-бензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.



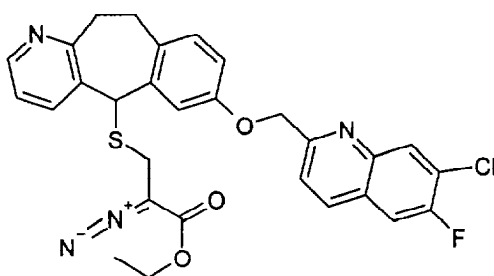
Правовращающий изомер

Смесь 1,6 г (2,76 ммоль) более полярного диастереоизомера, полученного на предыдущей стадии, 32 мл насыщенного с помощью HCl этанола и 1,6 мл воды кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Твердое вещество (0,80 г соответствующего сложного аминокэфира) отфильтровывают и переэтерифицируют путем кипячения в течение 90 мин с 25 мл насыщенного с помощью HCl этанола, выпаривают досуха и подвергают распределению между насыщенным раствором NaHCO_3 и этилацетатом и получают 0,41 г сложного аминокэфира. Раствор после гидролиза нейтрализуют избытком насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагируют этилацетатом, сушат и концентрируют.

Суммарный выход сложного аминоэфира составляет 1,22 г (80%). Наличие менее полярного диастереоизомера не обнаруживается с помощью ВЭЖХ соответствующей аминокислоты (полученной гидролизом с использованием смеси LiOH/H₂O/ТГФ).

Альтернативно, диастереоизомеры, полученные на стадии 1, можно разделить с помощью хроматографии, элюируя в градиентном режиме с переходом от смеси гексан/этилацетат 7/3 к этилацетату.

Стадия 4: Этиловый эфир (+)-3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил]-2-дiazoproпионовой кислоты



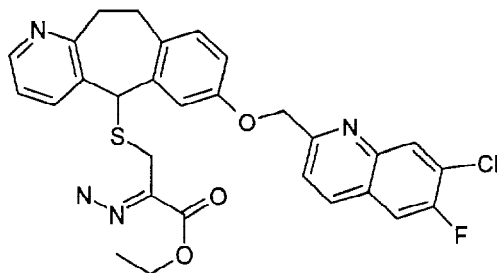
Правовращающий изомер

Смесь 0,915 г (1,66 ммоль) соединения, полученного на предыдущей стадии, 23 мл хлороформа, 0,278 мл (1,98 ммоль) изоамилнитрита и 0,0095 мл уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 2,5 ч.

Прибавляют избыток этилацетата и раствор промывают водой, рассолом, насыщенным раствором NaHCO₃ и водой. После сушки и концентрирования остаток хроматографируют на SiO₂, элюируя смесью этилацетат/гексан 3:2.

Выход: 0,64 г (69%). $[\alpha]_D = +23,12^\circ$

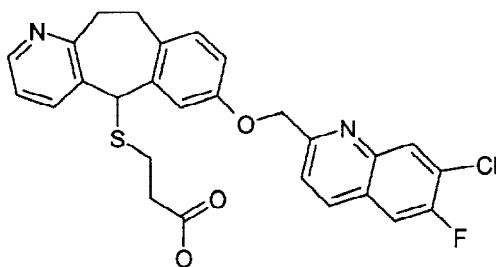
Стадия 5: Этиловый эфир (-) 3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил]-2-гидразонопропионовой кислоты



Левовращающий изомер

0,326 г (0,58 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 12 мл ТГФ. 0,022 г (0,58 ммоль) борогидрида натрия прибавляют при 0°C и реакционную смесь перемешивают 30 мин при 0°C и 2 ч при комнатной температуре. Прибавляют избыток этилацетата и раствор промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и рассолом. После сушки и выпаривания остаток хроматографируют на SiO_2 , элюируя в градиентном режиме с переходом от смеси гексан/этилацетат 3:1 к смеси этилацетат/метанол 9:1. Выход: 0,25 г (77%). $[\alpha]_D = -7,52^\circ$.

Стадия 6: (+) 3-[7-(7-Хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовая кислота.



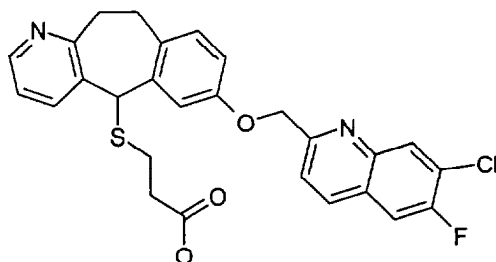
Правовращающий изомер

0,845 г (1,49 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, растворяют в 20 мл хлороформа. Прибавляют 1,12 мл ДБУ (7,47 ммоль) и смесь перемешивают 16 ч в атмосфере N_2 при комнатной температуре. Прибавляют избыток этилацетата и раствор промывают раствором лимонной кислоты, насыщенным раствором NaHCO_3 и рассолом. После сушки и концентрирования остаток хроматографируют на SiO_2 , элюируя смесью этилацетат/гексан 2:1. Выход: 0,62 г (77%). $[\alpha]_D = +44,7^\circ$. Это соединение растворяют в 12 мл ТГФ и прибавляют раствор 0,036 г (1,50 ммоль) гидроксида лития в 12 мл воды. Смесь

перемешивают 4 ч при комнатной температуре. После концентрирования и доведения значения pH до 5 с помощью уксусной кислоты продукт экстрагируют этилацетатом и раствор промывают рассолом, сушат и концентрируют. Остаток хроматографируют на SiO₂, элюируя смесью хлороформ/метанол/водный раствора аммиак 95/10/1, и получают 0,521 г (77%) соединения. $[\alpha]_D = +40,9^\circ$.

Пример 44

Получение (-) 3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-б]пиридин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.



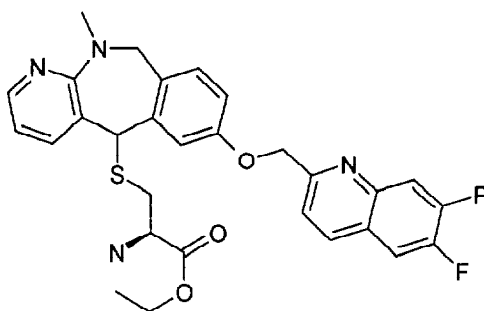
Левовращающий изомер

Это соединение получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения, полученного на предыдущей стадии, но с использованием в качестве исходного вещества менее полярного диастереоизомера, полученного на стадии 2. $[\alpha]_D = -38,9^\circ$.

Пример 45

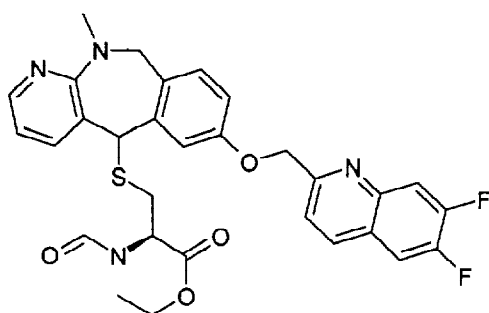
Получение (-)3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиридо[2,3-б]азепин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.

Стадия 1: Этиловый эфир 2-амино-3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиридо[2,3-б]азепин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты



Смесь 6,6 г (15,7 ммоль) продукта, полученного в примере 21, стадия 5, 6,0 г (32,3 ммоль) гидрохлорида этилового эфира L-цистеина и 136 мл трифторуксусной кислоты в 198 мл дихлорметана перемешивают при 45°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и остаток подвергают распределению между насыщенным раствором NaHCO_3 и хлороформом. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют и получают масло, которое подвергают затвердеванию с помощью смеси диизопропиловый эфир/петролейный эфир. Выход равен 7,9 г (91%).

Стадия 2: Этиловый эфир 3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиридо[2,3-*b*]азепин-5-илсульфанил]-2-формиламинопропионовой кислоты



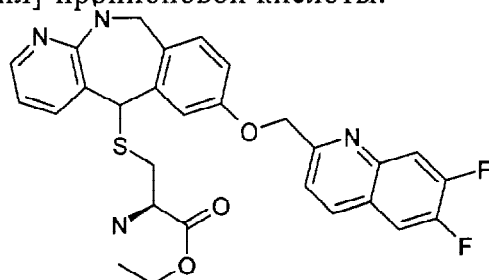
7,9 г (14,3 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии, и 79 мл этилформиата кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч (образуется твердое вещество). После достижения комнатной температуры твердое вещество отфильтровывают и кипятят с обратным холодильником в 40 мл ТГФ в течение 15 мин и фильтруют. Эту процедуру повторяют еще раз и полученное таким образом твердое вещество перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч в 80 мл ТГФ и фильтруют и получают 2,9 г первого диастереоизомера. Этилформиатный раствор выпаривают и остаток трижды кристаллизуют из смеси этанол/вода и получают 2,09 второго диастереоизомера.

^1H ЯМР (Cl_3CD) первый диастереоизомер: 1,21 (t.3H); 2,59-2,66 (m.1H); 2,94-3,00 (m.1H); 3,24 (s.3H); 3,83-3,88 (m.1H); 4,12-4,19 (m.2H); 4,90-4,96 (m.2H); 5,35 (s.2H); 5,72-5,77 (m.1H); 6,24 (d.1H); 6,53-6,57 (m.1H); 6,91-6,94 (m.2H); 7,15-7,18 (m.1H); 7,43-7,46 (1H); 7,56 (t.1H); 7,65-7,68 (m.1H); 7,82-7,85 (m.1H); 8,06-8,14 (m.2H); 8,29 (s.1H).

^1H ЯМР (Cl_3CD) второй диастереоизомер: 1,32 (t.3H); 2,76-2,04 (m.2H); 3,24 (s.3H); 3,86-3,91 (m.1H); 4,25 (q.2H); 4,76-4,80 (m.2H); 5,36 (s.2H); 5,68-5,73

(m.1H); 6,09-6,12 (m.1H); 6,52-6,56 (m.1H); 6,87-6,94 (m.2H); 7,16-7,19 (m.1H); 7,34-7,35 (1H); 7,54-7,67 (m.2H); 7,82-7,86 (m.1H); 8,01 (s.1H); 8,09-8,15 (m.2H).

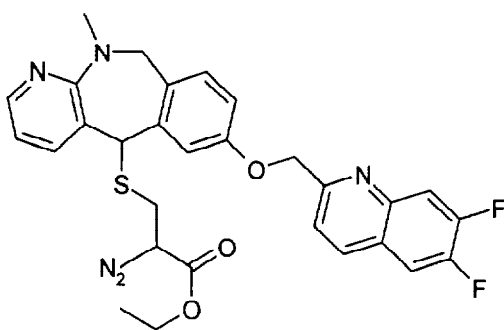
Стадия 3: Этиловый эфир (-) 2-амино-3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5H-бензо[e]пиридо[2,3-b]азепин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.



Левовращающий изомер

2,8 г (4,83 ммоль) второго диастереоизомера, полученного на предыдущей стадии, в 55 мл этанола и 41,2 мл насыщенного с помощью HCl этанола перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Прибавляют 30 мл диизопропилового эфира и твердое вещество отфильтровывают. Это соединение подвергают распределению между этилацетатом и 4% бикарбонатом натрия. Органический слой сушат и концентрируют до небольшого объема. Для кристаллизации прибавляют н-гексан. Выход: 2,24 г (84%). $[\alpha]_D = -194^\circ$.

Стадия 4: Этиловый эфир 2-диазо-3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5H-бензо[e]пиридо[2,3-b]азепин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты

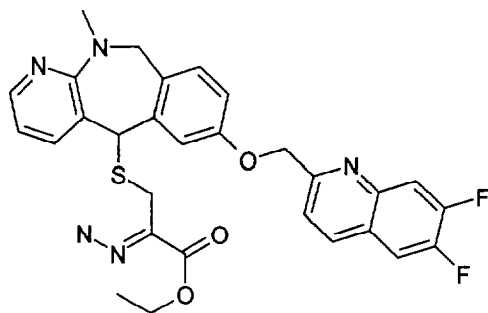


Левовращающий изомер

2,24 г (4,06 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии растворяют в 55 мл хлороформа. Прибавляют 0,023 мл уксусной кислоты и по

каплям прибавляют 0,65 мл изоамилнитрита. Смесь кипятят с обратным
холодильником в течение 2,5 ч. После достижения комнатной температуры
раствор промывают 4% бикарбонатом натрия, сушат и концентрируют. Остаток
хроматографируют на SiO₂ с использованием хлороформа в качестве элюента.
Выход: 1,0 г (43%).

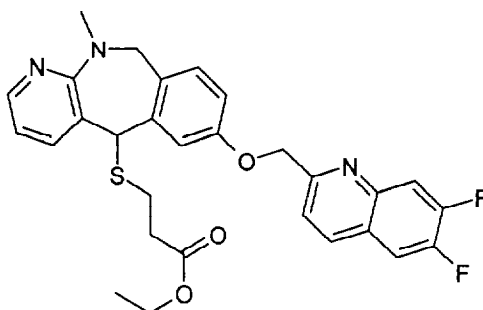
Стадия 5: Этиловый эфир 3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-
10,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиридо[2,3-*b*]азепин-5-илсульфанил]-2-
гидразонопропионовой кислоты



Левовращающий изомер

1,0 г (1,77 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии,
растворяют в 37 мл ТГФ. При перемешивании и охлаждением льдом снаружи
порциями прибавляют 0,075 г (1,9 ммоль) борогидрида натрия. После
перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре прибавляют 37 мл
этилового эфира и 37 мл воды и органический слой промывают дополнительным
количеством воды, сушат и концентрируют. Остаток кристаллизуют из
петролейного эфира. Выход: 0,8 г (80%).

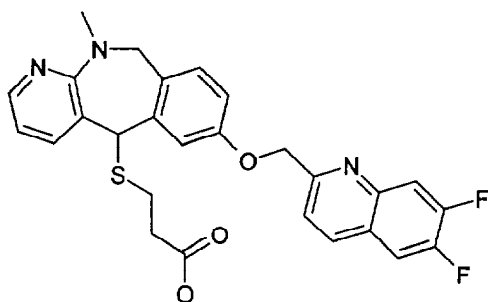
Стадия 6: Этиловый эфир 3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-
10,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиридо[2,3-*b*]азепин-5-илсульфанил]-пропионовой
кислоты



Левовращающий изомер

0,8 г (1,42 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии растворяют в 18 мл хлороформа. Прибавляют 1,06 мл (1,08 г; 7,08 ммоль) ДБУ и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч и при 70°C в течение 30 мин. Растворитель выпаривают, прибавляют этиловый эфир и раствор промывают водой, разбавленной лимонной кислотой и водой. Раствор сушат и выпаривают и получают масло, которое вскоре кристаллизуется. Выход: 0,6 г (79%).

Стадия 7: (-) 3-[7-(6,7-Дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиридо[2,3-б]азепин-5-илсульфанил]-пропионовая кислота

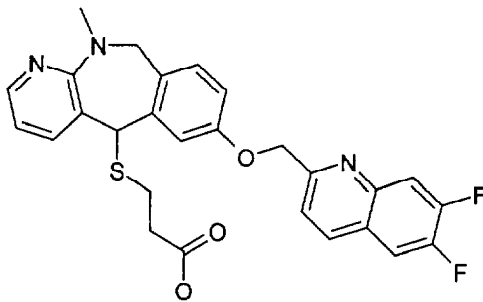


Левовращающий изомер

0,6 (1,06 ммоль) Соединения, полученного на предыдущей стадии суспендируют в 6 мл ТГФ. Прибавляют раствор 0,054 г (2,07 ммоль) гидроксида лития в 3 мл воды и смесь перемешивают при 70°C в течение нескольких минут до растворения и затем 4,5 ч при комнатной температуре. Растворители выпаривают и остаток суспендируют в этиловом эфире и отфильтровывают. Твердое вещество затем подвергают распределению между дихлорметаном и разбавленным раствором лимонной кислоты. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток хроматографируют на SiO₂, элюируя смесью дихлорметан/метанол/водный раствор аммиака 40/8/1. Выход: 0,18 г (31%). $[\alpha]_D = -198,9^\circ$.

Пример 46

Получение (+) 3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиридо[2,3-б]азепин-5-илсульфанил]-пропионовой кислоты.



Правовращающий изомер

Это соединение получают аналогично тому, как это описано для синтеза предыдущего соединения, но с использованием в качестве исходного вещества первого диастереоизомера, полученного на стадии 2. $[\alpha]_D = +195,7^\circ$.

ПРИМЕРЫ КОМПОЗИЦИЙ:

ПРИМЕР КОМПОЗИЦИИ 1

Получение таблеток

Композиция:

Соединение, предлагаемое

в настоящем изобретении 5,0 мг

Лактоза 113,6 мг

Микрокристаллическая целлюлоза 28,4 мг

Легкий диоксид кремния 1,5 мг

Стеарат магния 1,5 мг

С использованием смешивающей машины 15 г соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, перемешивают с 340,8 г лактозы и 85,2 г микрокристаллической целлюлозы. Смесь подвергают компрессионному формованию с помощью роликового уплотнителя и получают пластинчатое спрессованное вещество. Пластинчатое спрессованное вещество измельчают в порошок на молотковой мельнице и порошкообразное вещество просеивают через сито 20 меш. К просеянному веществу прибавляют порцию легкого диоксида кремния массой 4,5 г и 4,5 г стеарата магния и перемешивают. Смешанно вещество обрабатывают на таблетирующей машине, снабженной системой пуансон/матрица диаметром 7,5 мм, и получают 3000 таблеток массой по 150 мг.

ПРИМЕР КОМПОЗИЦИИ 2

Получение таблеток с покрытием

Композиция:

Соединение, предлагаемое

в настоящем изобретении 5,0 мг

Лактоза 95,2 мг

Кукурузный крахмал 40,8 мг

Поливинилпирролидон К25 7,5 мг

Стеарат магния 1,5 мг

Гидроксипропилцеллюлоза 2,3 мг

Полиэтиленгликоль 6000 0,4 мг

Диоксид титана 1,1 мг

Очищенный тальк 0,7 мг

С использованием машины для гранулирования в псевдоожиженном слое 15 г соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, перемешивают с 285,6 г лактозы и 122,4 г кукурузного крахмала. Отдельно 22,5 г поливинилпирролидона растворяют в 127,5 г воды для получения раствора связующего. С использованием машины для гранулирования в псевдоожиженном слое раствор связующего распыляют на полученную смесь и получают гранулы. К полученным гранулам прибавляют порцию стеарата магния массой 4,5 г и перемешивают. Полученную смесь обрабатывают на таблетирующей машине, снабженной двояковогнутой системой пуансон/матрица диаметром 6,5 мм, и получают 3000 таблеток массой по 150 мг.

Отдельно получают раствор для нанесения покрытия, суспендируя 6,9 г гидроксипропилметилцеллюлозы 2910, 1,2 г полиэтиленгликоля 6000, 3,3 г диоксида титана и 2,1 г очищенного талька в 72,6 г воды. С помощью устройства для нанесения покрытия High Coated полученные выше 3000 таблеток обрабатывают раствором для нанесения покрытия и получают таблетки с пленочным покрытием массой по 154,5 мг.

ПРИМЕР КОМПОЗИЦИИ 3

Получение капсул

Композиция:

Соединение, предлагаемое

в настоящем изобретении	5,0 мг
Моногидрат лактозы	200 мг
Коллоидный диоксид кремния	2 мг
Кукурузный крахмал	20 мг
Стеарат магния	4 мг

Смешивают 25 г активного соединения, 1 кг моногидрата лактозы, 10 г коллоидного диоксида кремния, 100 г кукурузного крахмала и 20 г стеарата магния. Смесь просеивают через сито 60 меш и затем ею заполняют 5000 желатиновых капсул.

ПРИМЕР КОМПОЗИЦИИ 4

Получение крема

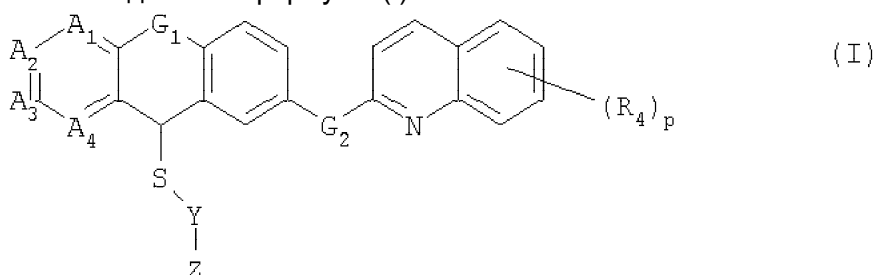
Композиция:

Соединение, предлагаемое	
в настоящем изобретении	1%
Цетиловый спирт	3%
Стеариловый спирт	4%
Глицерилмоностеарат	4%
Сорбитанмоностеарат	0,8%
Сорбитанмоностеарат POE	0,8%
Жидкий вазелин	5%
Метилпарабен	0,18%
Пропилпарабен	0,02%
Глицерин	15%
Очищенная вода	
сертифицированной чистоты	100%

Эмульсионный крем типа масло-в-воде получают обычным способом с использованием перечисленных выше ингредиентов.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соли, в которой:

от 1 до 3 из A₁, A₂, A₃ и A₄ обозначают атомы азота, а остальные обозначают группы -CH-;

G₁ обозначает группу, выбранную из группы, включающей -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-
5 , -N(C₁-C₄алкил)-CH₂;

G₂ обозначает группу, выбранную из группы, включающей -O-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-CH₂-;

R₄ являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, включающей атомы водорода или галогена;

r независимо равны 0, 1 или 2;

10 Y обозначает необязательно замещенный остаток, выбранный из группы, включающей алкил, циклоалкил, алкиларил, алкилциклоалкилалкил;

Z обозначает тетразолильную группу, группу -COOR₅, группу -CONR₅R₅, группу NHSO₂R₅ или группу -CONHSO₂R₅, где R₅ обозначает водород или необязательно замещенный алкил или арил.

15 2. Соединение по п.1, в котором один из A₁, A₂, A₃ и A₄ обозначает атом азота, а другие обозначают группы -CH-.

3. Соединение по п.2, в котором A₁ обозначает атом азота и A₂, A₃ и A₄ обозначают группы -CH-.

4. Соединение по п.2, в котором A₄ обозначает атом азота и A₁, A₂ и A₃ обозначают
20 группы -CH-.

5. Соединение по п.1, в котором G₁ обозначает группу -CH₂O-.

6. Соединение по п.1, в котором G₂ выбран из группы, включающей -OCH₂- и -CH=CH-.

7. Соединение по п.1, в котором r равно 2 и каждый R₄ обозначает атом галогена.

8. Соединение по п.7, в котором R₄ выбраны из группы, включающей F и Cl.

25 9. Соединение по п.1, в котором Y обозначает группу, выбранную из группы, включающей алкил, алкилциклоалкилалкил и алкиларил, указанные группы необязательно могут содержать один или большее количество заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, алкоксигруппы, аминогруппы, алкильные группы и галогеналкильные группы.

30 10. Соединение по п.11, в котором Y обозначает группу, выбранную из группы, включающей -CH₂CH₂- и 2-циклопропилпропил.

11. Соединение по п.1, представляющее собой одно из следующих соединений:

3-{{(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b] пиридин-5-ил)тио}пропановая кислота,

35 {{(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b] пиридин-5-ил)тио}уксусная кислота,

{{(7-[(7-хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b] пиридин-5-ил)тио}уксусная кислота,

3-{{(7-[(7-хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]

40 пиридин-5-ил)тио}пропановая кислота,

{{(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}метил}бензойная кислота,

{{(7-[(7-хлор-6-фторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}метил}бензойная кислота,

45 1-{{(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}метил}циклопропилуксусная кислота,

3-{{(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}-2,2-диметилпропановая кислота,

3-{{(7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}-3-метилбутановая кислота,

3-{{(7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b] пиридин-5-ил)тио}пропановая кислота,

1-{{(7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]

пиридин-5-ил)тио]метил}циклопропилуксусная кислота,
 {(7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}уксусная кислота,

7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5-{[2-(1H-тетразол-5-ил)этил]тио}-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин,

1,1,1-трифтор-N-[2-({7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил}тио)этил]метансульфонамид,

1,1,1-трифтор-N-[2-({7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил}тио)этил]метансульфонамид,

3-{(9-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[4,3-b]пиридин-11-ил)тио}пропановая кислота,

3-{(9-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино [4,3-b]пиридин-11-ил)тио}пропановая кислота,

1-{[(9-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[4,3-b]пиридин-11-ил)тио]метил}циклопропилуксусная кислота,

7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5-{[2-(1H-тетразол-5-ил)метил]тио}-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин,

7-[(6,7-дифторхинолин-2-ил)метокси]-5-{[2-(1H-тетразол-5-ил)этил]тио}-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин,

3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5H-бензо[e]пиридо[2,3-b]азепин-5-илсульфанил]пропионовая кислота,

3-[7-(7-хлор-6-фторхинолин-2-илметокси)-11-метил-10,11-дигидро-5H-бензо[e]пиридо[2,3-b]азепин-5-илсульфанил]пропионовая кислота,

3-[9-хлор-7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]пропановая кислота,

этил-3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]пропаноат,

3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-5,11-дигидро[1]бензоксепино [3,4-b]пиридин-5-ил)тио]пропанамид,

3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-2-метил-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]пропановая кислота,

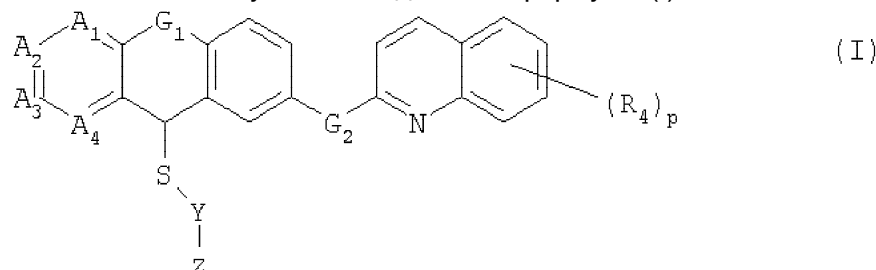
3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-9-фтор-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]пропановая кислота,

3-[7-(6,7-дифторхинолин-2-илметокси)-9-метил-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио]пропановая кислота,

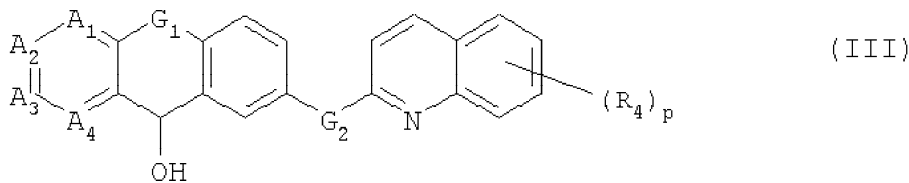
3-{(7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}пропанамид,

этил-3-{(7-[(E)-2-(6,7-дифторхинолин-2-ил)винил]-5,11-дигидро[1]бензоксепино[3,4-b]пиридин-5-ил)тио}пропаноат.

12. Способ получения соединения формулы (I):

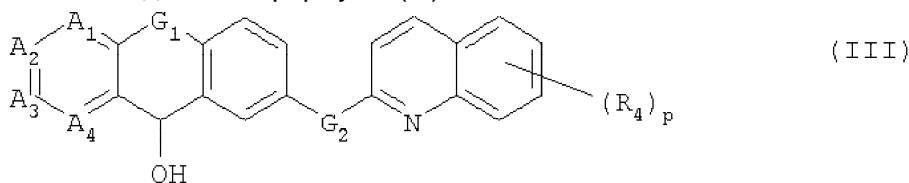


в которой A₁, A₂, A₃, A₄, G₁, G₂, R₄, Y и Z являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, включающий введение спирта формулы (III):



в которой A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , G_1 , G_2 и R_4 являются такими, как определено выше, в реакцию с меркаптаном формулы HS-Y-Z, в которой Y и Z являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов.

13. Соединение формулы (III):



в которой A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , G_1 , G_2 , R_4 , Y и Z являются такими, как определено в любом из пп.1-10.

14. Соединение по любому из пп.1-11, предназначенное для применения при лечении патологического состояния или заболевания, протекание которого облегчается вследствие антагонизма для рецепторов LTD4.

15. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении рецепторов LTD4, включающая соединение по любому из пп.1-11, смешанное с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

16. Применение соединения по любому из пп.1-11 при изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения при лечении патологического состояния или заболевания, протекание которого облегчается вследствие антагонизма для рецепторов LTD4.

17. Применение по п.16, в котором лекарственный препарат предназначен для применения при лечении или предупреждении воспалительных заболеваний или аллергических заболеваний.

18. Применение по п.16, в котором лекарственный препарат предназначен для применения при лечении или предупреждении заболевания, которым является бронхиальная астма, аллергический и круглогодичный аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей, крапивница, атопический дерматит, мигрень, вирусный бронхит, вызванный РСВ, муковисцидоз, эозинофильный гастроэнтерит, фибромиалгия А и интерстициальный цистит.

19. Способ лечения субъекта, страдающего от патологического состояния или заболевания, протекание которого облегчается вследствие антагонизма для рецепторов LTD4, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-11.

20. Способ по п.19, в котором патологическим состоянием или заболеванием является бронхиальная астма, аллергический и круглогодичный аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей, крапивница, атопический дерматит, мигрень, вирусный бронхит, вызванный РСВ, муковисцидоз, эозинофильный гастроэнтерит, фибромиалгия А и интерстициальный цистит.