

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 62442 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

6(51) C 07 D 217/04
C 07 D 217/06
C 07 D 405/06
C 07 D 413/06
C 07 D 409/06
C 07 D 401/06
C 07 D 417/06
C 07 D 217/08
C 07 D 401/10
C 07 C 233/75
C 07 D 217/02
C 07 C 205/19
C 07 C 215/68
A 61 K 31/47
A 61 K 31/495

(21) Регистров № 100637

(22) Заявено на 05.06.96

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) PCT/IB95/00448 (32) 07.06.95 (33) WO

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 на 31.03.97

(45) Отпечатано на 30.11.99

(46) Публикувано в бюлетин № 11
на 30.11.99

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

PFIZER INC., NEW YORK, NY (US)

(72) Изобретател(и):

George Chang

Ivoryton, CT

Peter H. Dorff

Norwich, CT

George J. Quallich

North Stonington, CT (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

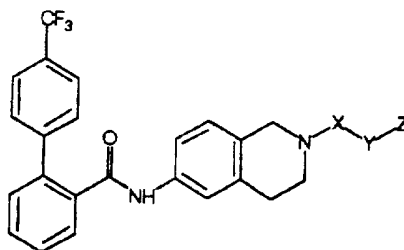
Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) АМИДИ С ТЕРАПЕВТИЧНО ДЕЙСТВИЕ

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула



в която X, Y и Z имат значенията, дадени в описанието. С тях се намалява АроВ секрецията и се лекуват състояния като атеросклерозата.

36 претенции

BG 62442 B1

(54) АМИДИ С ТЕРАПЕВТИЧНО ДЕЙСТВИЕ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до съединения, които са инхибитори на микрозомния протеин за пренос на триглицериди и/или на аполипопротеин В (АпоВ) секрецията, които са съответно полезни за предотвратяване и лечение на атеросклероза и нейни клинични усложнения, за намаляване на серумните липиди и свързани с това заболявания. Изобретението по-нататък се отнася до състави, съдържащи съединенията, и до метод за лечение със съединенията на атеросклероза, затлъстяване и свързани с това заболявания и/или състояния.

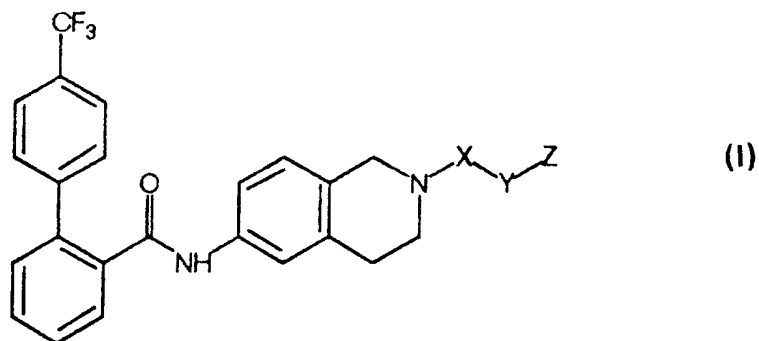
ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Микрозомният протеин за пренос на триглицериди

(MTP) катализира преноса на триглицерид, холестерилов естер и фосфолипиди. Той участва като вероятно действащо средство в сбора от АроВ съдържащи липопротеини, биомолекули, които допринасят за образуването на атеросклерозни увреждания. Виж EP 0643057A1, EP 0584446 A2 и Wetterau et al., Science, 258, 999-1001, (1992). Съединения, които инхибират MTP и/или по друг начин инхибират АроВ секрецията следователно са полезни за лечение на атеросклерозата. Такива съединения са полезни също за лечение на други болести или състояния, при които посредством инхибиране на MTP и/или АроВ секрецията могат да се намалят серумният холестерол и нивото на триглицеридите. Такива състояния са хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, панкреатит и затлъстяване и хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия и хиперлипидемия, свързани с панкреатит, затлъстяване и диабет.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до съединение с формула I



където

X е CH₂, CO, CS или SO₂,

Y е директна връзка (напр. ковалентна връзка), алифатни хидрокарбиленови радикали с до 20 въглеродни атома, които радикали могат да бъдат монозаместени с хидрокси, (C₁-C₁₀)алкокси, (C₁-C₁₀)ацил, (C₁-C₁₀)ацилокси или (C₆-C₁₀)арил, NH и O,

при условие, че когато X е CH₂, Y е директна връзка,

Z е (1) H, халоген, циано,

(2) хидрокси, (C₁-C₁₀)алкокси, (C₁-C₁₀)алкилтио, (C₁-C₁₀)ацил, трифенилкарбонил, (C₁-C₁₀)алкоксикарбонил,

(3) (C₁-C₁₀)алкиламино, ди(C₁-C₁₀)алкиламино, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₁₀)алкиламино,

при условие, че Y не е O или NH,

(4) незаместен винил, (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₈)-циклоалкил и негови кондензирани бензопроизводни, (C₇-C₁₀)полициклоалкил, (C₄-C₈)циклоалкенил, (C₇-C₁₀)-полициклоалкенил,

(5) (C₆-C₁₀)арилокси, (C₆-C₁₀)арилтио, (C₆-C₁₀)-арил(C₁-C₁₀)алкокси, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₁₀)алкилтио, (C₃-C₈)-циклоалкилокси, (C₄-C₈)циклоалкенилокси,

(6) хетероциклил като моноциклени радикали и кондензирани полициклени радикали, като радикалите съдържат общо от 5 до 14 атома в пръстена и общо 1 до 4 хетероатома в пръстена, независимо избрани от кислород, азот и сяра и отделните пръстени на тези радикали могат да бъдат независимо наситени, частично ненаситени или ароматни,

при условие, че когато X е CH₂, Z е H или е избран от групите (4) и (6),

където, когато Z съдържа един или повече

пръстени, всеки от тези пръстени може независимо да носи 0 до 4 заместителя, независимо избрани от халоген, хидроксид, циано, нитро, оксо ($O=$), тиоксо ($S=$), аминосулфонил, фенил, феноксид, фенилтио, халофенилтио, бензил, бензилоксид, (C_1-C_{10}) алкил, (C_1-C_{10}) алкоксид, (C_1-C_{10}) алкоксикарбонил, (C_1-C_{10}) алкилтио, (C_1-C_{10}) -алкиламино, (C_1-C_{10}) алкиламинокарбонил, ди (C_1-C_{10}) -алкиламино, ди (C_1-C_{10}) алкиламинокарбонил, ди (C_1-C_{10}) -алкиламино (C_1-C_{10}) алкоксид, (C_1-C_3) перфлуоралкил, (C_1-C_3) перфлуоралкоксид, (C_1-C_{10}) ацил, (C_1-C_{10}) ацилоксид, (C_1-C_{10}) ацилоксид (C_1-C_{10}) алкил и пиролидинил

и техни фармацевтично поносими соли.

Значението на Z като "хетероциклически" означава всякаква отделен пръстен или кондензирана пръстенна система, съдържаща поне един хетероатом в пръстена, независимо избран от O, N и S. Така полициклическа кондензирана система, съдържаща един или повече карбоциклически кондензирани наситени, частично ненаситени или ароматни пръстени (обикновено бензопръстени), се съдържа в дефиницията хетероциклически, като системата съдържа също поне един кондензиран пръстен, съдържащ поне един от гореспоменатите хетероатоми. Като заместител такъв хетероциклически може да бъде свързан към останалата част на молекулата или с карбоциклически (напр.бензо) или с хетероциклически пръстен.

Заместителят Z, съдържащ "един или повече пръстени", означава всяка (отделна или кондензирана) циклическа част или части в обхвата на Z. Пръстените могат да бъдат карбоциклически, хетероциклически, наситени или частично

ненаситени и ароматни или неароматни.

Полициклена кондензирана пръстенна система или радикал означава, че всички пръстени в системата са кондензирани.

"Халоген" в настоящото описание включва флуоро, хлоро, бромо и йодо, освен ако не е посочено друго.

Заместителят "арил" (напр. (C₆-C₁₀)арил) означава карбоциклен пръстен или заместител. Ароматни части, които съдържат един или повече хетероатоми, се включват като подгрупа на заместителя "хетероциклил", както е дискутирано по-горе.

Заместителят "арил" се отнася до алифатна или циклена въглеводородна част, прикрепена към карбонилна група, чрез която се свързва заместителят.

Заместителите "алкил" и "алкокси" се отнасят до радикали с права и с разклонена верига, но е ясно, че значения на отделни радикали като "пропил" или "пропокси" обхващат радикали само с права верига ("нормални"), а изомерите с разклонена верига като "изопропил" или "изопропокси" се споменават специално.

Основната бензхетероциклена пръстенна система с формула I, например кондензираната циклена пръстенна система, свързана с единствения азотен атом от пръстена към -XYZ, е спомената тук като "1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин" за удобство и това е обикновено най-често използвано, когато се назовават съединенията съгласно изобретението като 2-заместени 1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-6-ил амиди. Трябва да се отбележи, че по-рядко, когато се назовава като заместител в съединение, тази

основна пръстенна система също се означава като 6-заместен "3,4-дихидро-1Н-изохинолин-2-ил".

Подгрупа на съединенията с формула I, както са дефинирани по-горе са:

X е CH_2 , CO или SO_2 ,

Y е директна връзка, NH, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкилен и $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ алкенилен, всеки от които може да бъде заместен с фенил,

при условие, че когато X е CH_2 , Y е директна връзка,

Z е избран от групите:

(1) H,

(2) $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкилтио,

(3) $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкиламино, ди $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкиламино, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкиламино,

при условие, че Y не е NH

(4) незаместен винил, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -циклоалкил, $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ циклоалкенил,

(5) $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилокси,

(6) хетероциклил, избран от групата пет- или шестчленни хетероциклени радикали, които могат да бъдат наситени, частично ненаситени или ароматни и техни кондензирани бензопроизводни, където радикалите могат да съдържат общо от 1 до 3 хетероатома в пръстена, независимо избрани от кислород, азот и сяра, при условие, че ако X е CH_2 , Z е избран от групите (4) и (6),

където, когато Z съдържа един или повече пръстени, всеки от тези пръстени независимо може да носи 0 до 3 заместителя, независимо избрани от халоген, хидрокси, нитро, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, ди $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -

алкиламинокарбонил, (C₁-C₃)перфлуороалкокси, (C₁-C₁₀)ацил и (C₁-C₁₀)ацилокси и техни фармацевтично поносими соли.

По-специална подгрупа включва тези съединения, където X е метилен, Y е директна връзка и Z е (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил и (C₄-C₈)циклоалкенил, всеки от които носи 0 до 3 независими заместителя, посочени за Z в горната подгрупа, незаместен винил и техни фармацевтично поносими соли. Специфичните значения за всеки заместител включват примерните значения, дадени по-долу.

Друга специфична група включва съединенията в обхвата на горната подгрупа, където X е метилен или CO, Y е директна връзка и Z е хетероциклил като тιοфенил, фуранил, тиазолил, изоксазолил, имидазолил, 1,2,4-триазолил, пиридил, пиримидинил и техни кондензирани бициклени (орто)производни, включително бензимидазолил, бензтиазолил, индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензтиазолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил, всеки от които може да носи 0 до 3 независими заместителя, посочени за Z в горната подгрупа, и техни фармацевтично поносими соли.

Конкретни значения за Z като хетероциклил, който носи 0-3 независими заместителя, посочени за Z в горната подгрупа, са 2- и 3-тиофенил, 2- и 3-бензо[b]тиофенил, 1-, 2- и 4-имидазолил, 2-бензимидазолил, 2-, 4- и 5-тиазолил, 2-бензотиазолил, 3-, 4- и 5-изоксазолил, 2-хиноксалинил, 1-, 2- и 3-пирролидинил, 2-, 3- и 4-пиридил, 2- и 4-пиримидинил, 2-, 3- и 4-хинолинил, 1-, 3- и 4-изохинолин, 1-, 2- и 3-индолил, 1-, 2- и 3-изоиндолил, 2- и 3-тетрахидрофуранил,

1-, 2- и 3-пиролил, 2- и 3-фуранил, 2- и 3-бензо[b]фуранил, 1-, 3- и 4-пиразолил и 1,2,4-триазол-3-ил.

Предпочитана група съединения са съединенията, където

X е CH_2 или CO,

Y е директна връзка,

Z е H, незаместен винил, фенил,

имидазолил, тиазолил, тиофенил, 1,2,4-триазолил, пиридинил и пиримидинил, всеки от които може да носи 0 до 3 независими заместителя, посочени преди това за горната подгрупа, и техни фармацевтично поносими соли. Конкретни значения на Z (като хетероциклил) за тази предпочитана подгрупа са съответните конкретни значения, посочени по-горе.

В горната предпочитана група подгрупа са тези съединения, където X е CO.

В горната предпочитана група втора подгрупа са съединения, където X е CH_2 .

Изобретението по-нататък се отнася до фармацевтични състави, подходящи за лечение на състояния като атеросклероза, панкреатити, затлъстяване, хиперхолестеролемия, хиперглицеридемия, хиперлипидемия и диабет, съдържащи съединение с формула I, както са дефинирани по-горе, и фармацевтично поносим носител.

Съединенията съгласно настоящото изобретение инхибират или намаляват ApoB секрецията подобно на инхибирането на MTP, макар че е възможен друг механизъм. Съединенията са полезни за което и да е заболяване или състояние, в което ApoB нивото на серумния холестерол

и/или триглицериди се повишава. Съответно изобретението се отнася и до метод за лечение на състояния като атеросклероза, панкреатит, затлъстяване, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хиперлипидемия и диабет, състоящ се в прилагане към бозайника, по-специално човек, нуждаещ се от такова лечение на съединение с формула I, както са дефинирани по-горе, в количество, достатъчно да намали секрецията на аполипопротеин В. Подгрупа на горните състояния са атеросклероза, затлъстяване, панкреатит и диабет. По-специална подгрупа е атеросклероза.

Терминът "лечение", както е използван тук, се отнася до превантивно третиране и до лечение за стихване на болестта.

Изобретението се отнася до метод за намаляване на АроВ секрецията у бозайници, по-специално хора, състоящ се в прилагане към бозайника на намаляващи количеството на АроВ-(секреция) съединения с формула I, както са дефинирани по-горе.

Друга характеристика на изобретението е осигуряване на някои междинни съединения:

4'-флуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид,

4'-флуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [3-(2-хидроксиетил)-4-хидроксиметилфенил]амид,

2-(2-хидроксиметил-5-нитрофенил)етанол,

6-нитро-3,4-дихидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет.-бутилов естер,

2-(5-амино-2-хидроксиметилфенил)етанол

За специалиста е ясно, че някои съединения с формула I съдържат асиметричен заместен въглероден атом и съответно могат да съществуват във и да бъдат изолирани в оптичноактивна и рацемични форми. Някои съединения могат да проявяват полиморфизъм. Така настоящото изобретение обхваща всяка рацемична, оптичноактивна, полиморфна или стереоизомерна форма или техни смеси, която форма притежава полезни свойства за лечение на атеросклероза, затлъстяване и други споменати тук състояния, като се знае как да се получат оптичноактивните форми (например чрез разделяне на рацемичните форми чрез прекристализация, чрез синтеза на оптичноактивни изходни продукти, чрез хирална синтеза или чрез хроматографско разделяне, като се използва хирална стационарна фаза), и как да се определи ефективността за лечение на посочените тук състояния чрез стандартни опити, описани по-долу.

За химика е ясно, че някои комбинации от заместители или части, изброени в настоящото изобретение, дефинират съединения, които са по-малко стабилни при физиологични условия (напр. тези, съдържащи аминална или ацетална връзки). Съответно такива съединения са по-малко предпочитани.

За целите на настоящото изобретение "алифатен хидрокарбиленов радикал" означава органичен радикал с отворена верига, съдържащ само въглерод и водород. Радикалът служи за свързваща група, обозначена по-горе

като Y. Радикалът може да бъде с права или разклонена верига и/или наситен или ненаситен, съдържащ до три ненаситени връзки, или двойни, тройни или смес от двойни и тройни. Двете валенции могат да бъдат върху различни въглеродни атоми или на един и същ въглероден атом и по този начин заместителят "алкилиден" е включен в тази дефиниция. Обикновено радикалът се класифицира като (C₁-C₂₀)алкиленов радикал, (C₂-C₂₀)алкениленов радикал или (C₂-C₂₀)алкиниленов радикал. Обикновено радикалът съдържа 1-10 въглеродни атома, макар че по-дълги вериги са несъмнено възможни и са в обхвата на настоящото изобретение, както е показано в примерите.

Алкиленовите радикали включват наситени въглеводородни групи с 1-20, за предпочитане 1-10 въглеродни атома, получени чрез отделяне на двата водородни атома от съответния наситен ациклен въглеводород. Примери за радикали с 1-10 въглеродни атома са радикали с права верига с формула (CH₂)_n, където n е 1 до 10, като метилен, диметилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен, хексаметилен, хептаметилен, октаметилен, нонаметилен и т.н. Включват се също алкилиденови радикали като етилиден, пропилиден, бутилиден и втор-бутилиден. Включват се и изомери с разклонена верига като 1,1-диметилдиметилен, 1,1-диметилтетраметилен, 2,2-диметилтриметилен и 3,3-диметилпентаметилен. Алкениленовите радикали включват радикали с права или разклонена верига с 2-20 въглеродни атома, за предпочитане 2-10 въглеродни атома, получени чрез отстраняване на двата водородни атома от съответната

ациклена въглеводородна група, съдържаща поне една двойна връзка. Примери за алкиленови радикали с една двойна връзка са етилен (винилен), пропенилен, 1-бутенилен, 2-бутенилен и изобутенилен. Алкениленовите радикали, съдържащи две двойни връзки (понякога означавани като алкадиениленови радикали), включват 3-метил-2,6-хептадиенилен, 2-метил-2,4-хептадиенилен, 2,8-нонадиенилен, 3-метил-2,6-октадиенилен и 2,6-декадиенилен. Пример за алкиленов радикал, съдържащ три двойни връзки (алкатриениленов радикал), е 9,11,13-хептадекатриенилен.

Алкиниленовите радикали включват радикали с права или разклонена верига с 2-20 въглеродни атома, за предпочитане 2-10 въглеродни атома, получени чрез отстраняване на два водородни атома от съответната ациклена въглеводородна група, съдържаща най-малко една тройна връзка. Примери са етинилен, пропинилен, 1-бутинилен, 1-пентинилен, 1-хексинилен, 2-бутинилен, 2-пентинилен, 3,3-диметил-1-бутинилен и т.н.

Следващите примери са за илюстрация на други части и заместители, назовани по-горе, които не са ограничаващи. Трябва да се отбележи, че в цялото описание, ако цикленият или полицикленият радикал, който трябва да се свърже чрез различни атоми в пръстена, е споменат без отбелязване на специфичното място на свързване, се подразбират всички възможни места, било чрез въглероден атом, или тривалентен азотен атом. Примери, отнасящи се до (ненаситен) "нафтил" са нафт-1-ил и нафт-2-ил, отнасящи се до "пиридил" са 2-, 3- или 4-пиридил, отнасящи се до

"индолил" са прикрепени или свързани чрез някоя от 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-позиции.

Примери за (C₁-C₁₀)алкокси са метокси, етокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, пентокси, хексокси, хептокси и т.н.

Примери за (C₁-C₁₀)алкилтио са съответни сяра съдържащи съединения на (C₁-C₁₀)алкокси, изброени по-горе, като метилтио, етилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, изобутилтио, пентилтио, хексилтио, хептилтио и т.н.

Примери за (C₁-C₁₀)ацил включват примерите за (C₁-C₁₀)алканоил като формил, ацетил, пропионил, бутирил и изобутирил. Включват се и други общо циклосъдържащи радикали като бензоил.

Примери за (C₁-C₁₀)ацилокси са примерите за (C₁-C₁₀)алканоилокси като формилокси, ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси и изобутирилокси. Включват се също и други общо циклосъдържащи радикали като бензоилокси.

Примери за (C₁-C₁₀)алкоксикарбонил са метоксикарбонил, етоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил и изобутоксикарбонил.

Примери за (C₁-C₁₀)алкиламино са метиламино, етиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино и изобутиламино.

Примери за ди (C₁-C₁₀)алкиламино са диметиламино, диетиламино, дипропиламино, дибутиламино и диизобутиламино.

Примери за (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкиламино са бензиламино, (1-фенилетил)амино и (2-фенилетил)амино.

Примери за (C_6-C_{10}) арил са фенил и нафтил.

Примери за (C_3-C_8) циклоалкил са циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил и циклохептил.

Примери за кондензирани бензопроизводни на (C_3-C_8) циклоалкил са 1,2,3,4-тетрахидронафталенил, инданил и флуоренил.

Примери за полициклоалкил са адамантил и 2-бицикло[2.2.1]хептил.

Примери за (C_4-C_8) циклоалкенил са циклобутенил, циклопентенил, циклохексенил и циклохептенил.

Примери за полициклоалкенил са бицикло[3.1.1]хепт-2-енил.

Примери за (C_6-C_{10}) арилокси са фенокси и нафтилокси.

Примери за (C_6-C_{10}) арилтио са фенилтио и нафтилтио.

Примери за (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкокси са бензилокси и фенилетокси.

Примери за (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкилтио са бензилтио и фенилетилтио.

Примери за (C_3-C_8) циклоалкилокси са циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклохексилокси и циклохептилокси.

Примери за (C_4-C_8) циклоалкенилокси са циклобутенилокси, циклопентенилокси, циклохексенилокси и циклохептенилокси.

Примери за хетероциклилни заместители като

петчленни моноциклени радикали са фуранил, тиофенил, пиролил, пиролидинил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил и 1,3,4-тиадиазолил и подобни.

Примери за хетероциклилни заместители, които са шестчленни моноциклени радикали, са 2Н- и 4Н-пиранил, пиридил, пиперидинил, пиперазинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3,5-триазинил и подобни.

С Примери за хетероциклилни заместители, които са кондензирани бензопроизводни на петчленни хетероциклени радикали, са индолил, изоиндолил, индолинил, бензофуранил, бензотиофенил, бензимидазолил и карбазолил.

Примери за хетероциклилни заместители, които са кондензирани бензопроизводни на шестчленни хетероциклени радикали, са хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, фталазинил, фенотиазинил, акридинил и феноксазинил.

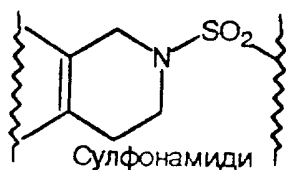
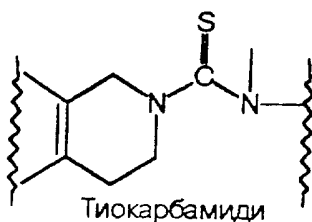
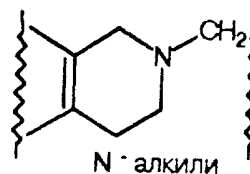
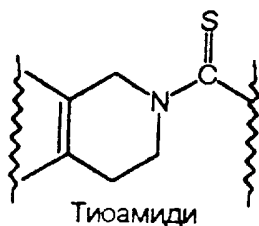
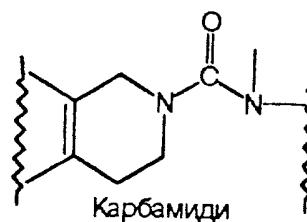
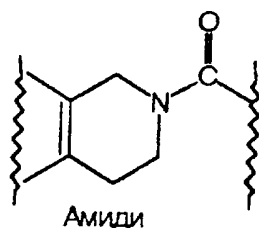
С Примери за хетероциклилни групи, които са кондензирани полициклени радикали, освен кондензирани бензосистеми, посочени с примери по-горе, са пуринил и птеридинил.

Примери за (C₁-C₁₀)алкил са метил, етил, пропил, изопропил, изобутил, бутил, трет-бутил, пентил, хексил и подобни.

Примери за (C₁-C₃)перфлуороалкил са трифлуорометил, пентафлуороетил и хептафлуоропропил.

Примери за (C₁-C₃)перфлуороалкокси са трифлуорометокси и пентафлуороетокси.

Съединенията съгласно настоящото изобретение могат да се класифицират в групи въз основа на свързващата група, образувана чрез азотния атом от пръстена на 1,2,3,4-тетрахидроизохинолиновия пръстен (показан на формула I), взет заедно с групата -XYZ, която свързва XYZ частта с този азотен атом от пръстен. Такива групи са



Както е показано в горните свързващи групи амиди и теоамиди ($X=CO$ или CS , съответно), Y е за предпочитане директна връзка или хидрокарбилен. При тези съединения, в които Y е директна връзка, свързването е за предпочитане чрез карбонилна или тиокарбонилна група с алифатен

(напр.отворена верига) въглероден атом в Z. Този алифатен въглероден атом може да е част от веригата, която съдържа един или повече хетероатоми. Свързването за предпочитане може да е чрез карбонилната или тиокарбонилната група с циклен въглероден атом. Като " циклен въглероден атом " се има предвид наситен или ненаситен въглероден атом, съдържащ се в (наситения, частично наситения или ароматния) карбоцикления или хетероцикления пръстен. При съединенията, където Y е хидрокарбилен, свързването е чрез карбонилната или тиокарбонилната група с алифатен въглероден атом в Y.

При карбамидите и тиокарбамидите, където $X=CO$ или CS , съответно и $Y=NH$, свързването за предпочитане е чрез (най-дясната, както е показано) аминогрупата с циклен въглероден атом на Z. При някои карбамиди и тиокарбамиди ($X=CO$, $Y=$ директна връзка), (най-десния) азотният атом на аминогрупата е част от Z. В този случай свързването за предпочитане е чрез най-дясната аминогрупа с алифатен въглероден атом в останалата част на Z.

При сулфонамидите съгласно изобретението $X=SO_2$ и Y е за предпочитане хидрокарбилен или директна връзка. При сулфонамидите, където Y е хидрокарбилен, свързването е чрез сулфонилната група с алифатния въглероден атом в Y. При сулфонамидите, където Y е директна връзка, свързването за предпочитане е чрез сулфонилната група с циклен въглероден атом на Z. При сулфонамидите, където Y е директна връзка, свързването може също да бъде с NH, който е част от Z, в който случай свързването е чрез X директно с аминоазотния атом от Z.

N-алкилът ($X=CH_2$, Y = директна връзка) за предпочитане се свързва чрез метиленовата група с циклен въглероден атом на Z.

При карбаматите, където $X=CO$ и $Y=O$, свързването е за предпочитане чрез окси(O)частта на свързването с цикления въглероден атом в останалата част на Z. При карбаматите, където $X=CO$ и Y =директна връзка, оксивръзката е част от Z и това свързване е за предпочитане с циклен или алифатен въглероден атом от останалата част на Z, повече за предпочитане с алифатен въглероден атом от останалата част на Z.

При съединенията с формула I, където Y е хидрокарбилен, свързването с Z е чрез алифатен въглероден атом в Y , за предпочитане с H или с циклен въглероден атом или хетероатом на Z.

Групирането на съединенията по-долу в примерите е свързано с горната структурна класификация, за която е споменато.

Предпочитани съединения са следните, които ако е необходимо, са класифицирани в зависимост от вида на свързващите групи, показани в частичните структури по-горе.

АМИДИ

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-фенилацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-феноксияцетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-пентаноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина

(2-циклобутанкаронил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[(2-тиофен-2-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-бутирил -1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-еток시아цетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[(4-флуорофенил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-метилбутирил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-бут-3-еноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-меток시아цетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-этилтиоацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(6-диэтилкарбамоилциклохекс-3-енкарбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(циклопент-1-енилацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-иламид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-гекс-3-еноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(тетрахидрофуран-3-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(тиофен-3-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(пиридин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

КАРБАМИДИ

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина
фениламид

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина
гексиламид

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина
бензиламид

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина
[(R)-1-фенилетил]амид

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина
пиридин-2-иламид

СУЛФОНАМИДИ

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(пропан-2-сулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-диметилсулфамоил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-трифлуорометокси-бензенсулфонил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

ТИОКАРБАМИДИ

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-циклопропилтиокарбамоил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-
6-ил)амид

N-АЛКИЛИ

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2,6,6-триметилциклохекс-2-енилметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2,4-дихлоробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1,5a,6,9,9a,9b-гексахидро-4H-дibenзофуран-4a-илметил)-
1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-тиофен-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1H-пирол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-фуран-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

5-{6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2- карбонил)-

амино]-3,4-дихидро-1Н-изохинолин-2-илметил}-фуран-2-илметилов естер на оцетната киселина

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-тиофен-3-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2,5-диметокситетрахидрофуран-3-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-бензил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-пиридин-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-хинолин-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-хлоробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-пиримидин-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-нитробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1Н-имидазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1-метилпирол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1Н-бензоимидазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-тиазол-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1-метилимидазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1Н-[1,2,4]триазол-3-илметил)-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[(2-алил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

КАРБАМАТИ

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет-
бутилов естер

Особено предпочитани съединения са следните:

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(тиофен-2-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилна киселина (1-
фенилетил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-пиридин-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина

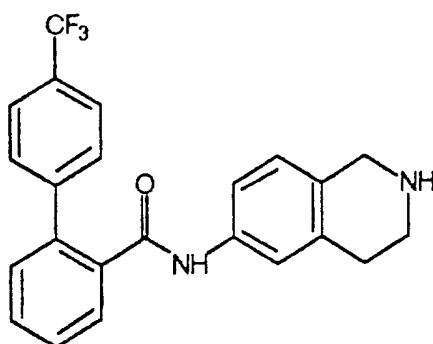
[2-(1H-имидазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина [2-(2-тиазолил-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид и

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина [2-(1H-[1,2,4-триазол-3-илметил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид.

В обясненията, които следват, се използват общи химически абривиатури и акроними: Me (метил), Et (етил), THF (тетрахидрофуран), BOC (трет-бутилоксикарбонил, защитна група), Ms (метансулфонил, мезил), TFA (трифлуороцетна киселина), Ac (ацетил), RP (обърната фаза), HPLC (високоэффективна течна хроматография).

Съединенията с формула I могат да се получат по методи, които включват известни процеси в областта на химията за получаване на подобни съединения. Такива процеси за получаване на съединения с формула I, както са дефинирани по-горе, осигуряват друго предимство на изобретението и се илюстрират със следните процедури, в които значенията на главните радикали са както са дадени по-горе, освен ако не е посочено друго. Методът включва взаимодействие на съединение с формула II



II

което участва в лявата част на молекулата (напр. частта, състояща се от формула II с отстраняване на водорода при азота на тетрахидроизохинолиниловия пръстен) с реагент, който прибавя дясната (XYZ) част. Реагентите, които доставят дясната част, са общо търговски достъпни или са добре описани в научната литература. Съединението с формула II е 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид и се споменава тук просто като "съединение II" за удобство. Лявата част на молекулата, която участва в съединенията съгласно изобретението е 6-[(4'-трифлуорометил)бифен-2-илкарбониламино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-ил.

Методът най-общо може да се осъществи

(а) За съединения с формула I, където X е карбонил, чрез взаимодействие на съединение II с карбоксилна киселина с формула Z-Y-COOH в присъствие на свързващо средство. Обикновено свързващото средство е карбодиимид, за предпочитане 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид, което е известно като акроним EDC и може да се получи търговски. EDC може за предпочитане да бъде свързан полимерно, както е описано в US 5 416 193. Реакцията обикновено протича при стайна температура и в

инертен разтворител, макар че ако се желае, може да се използва и нагряване. Реакционното време варира от няколко минути до 48 часа, обикновено една нощ.

(b) За съединения с формула I, където X е карбонил или тиокарбонил, чрез взаимодействие на съединение II с активирана форма на съответната карбоксилна киселина или тиокарбоксилна киселина, в присъствие на основа.

Обикновено активираната форма е съответният киселинен хлорид с формула $Z-Y-COCl$ или $Z-Y-CSCl$, съответно.

Основата е например амин, който за предпочитане може да бъде свързан с полимер, за да се намали очистването, типична свързана основа, която е свързана с полимер, е морфолинометилполистирен. Взаимодействието обикновено се провежда при стайна температура при разбъркване, разклащане или друг начин на разбъркване за време, необходимо реакцията да протече в приемлива степен, ако не до завършване, обикновено 2-48 часа, обикновено една нощ.

Съединенията, получени както е описано в (a) и (b) по-горе, образуват структурни видове преди това означени като амиди и тьоамиди.

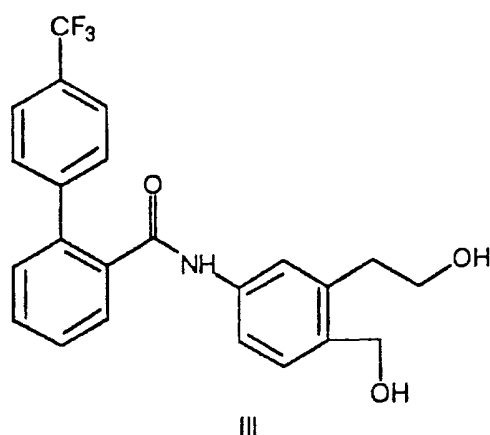
(c) За съединенията с формула I, където X е карбонил или тиокарбонил и Y е NH, чрез взаимодействие на съединение II, респективно, съответен изоцианат с формула $Z-N=C=O$ или тьоизоцианат с формула $Z-N=C=S$. Получените продукти са съединения съгласно изобретението, означени тук като структурен тип карбамиди и тьокарбамиди съответно. Взаимодействието най-общо се провежда в инертен разтворител, обикновено халогениран въглеродород

като 1,2-дихлороетан, за време 2-48 часа, обикновено една нощ.

(d) За съединенията с формула I, където X е сулфонил, чрез взаимодействие на съединение II със съответен сулфонилхлорид с формула $Z-Y-SO_2Cl$. Полученият продукт е сулфонамиден структурен тип. Взаимодействието обикновено се провежда в инертен разтворител като халогениран въглеродород (напр. 1,2-дихлороетан), при стайна температура за няколко часа или повече, обикновено една нощ.

(e) За съединенията с формула I, където X е CH_2 и Y е директна връзка, чрез взаимодействие на съединение II с алдехид с формула $Z-CHO$ в присъствие на натриев триацетоксиборохидрид. Това по същество е редуktivно аминирание, описано от Abdel-Magid et al., Tetrahedron Lett., 31(39), 5595-5598 (1998). Полученият продукт е N-алкил структурен тип. Взаимодействието се провежда в подходящ разтворител като халогениран въглеродород при разклащане или друго разбъркване, за време от няколко часа до няколко дни при стайна температура, макар че може да се приложи нагряване, за да се увеличи скоростта на реакцията, ако се желае.

(f) За съединенията с формула I, където X е CH_2 и Y е директна връзка, чрез взаимодействие на съединение с формула III



със съответно съединение с формула $Z\text{-CH}_2\text{NH}_2$, в присъствие на мезилхлорид, обикновено два еквивалента.

(g) За съединенията с формула I, където X е тиокарбонил, чрез взаимодействие на съответно съединение с формула I, където X е CO с фосфорен пентасулфид, P_4S_{10} . Взаимодействието може да се извърши по обичаен начин, чрез използване на стехиометрично количество P_4S_{10} (или излишък, ако се желае) и нагряването му заедно със съответния амид в инертен разтворител като пиридин, ксилен, бензен, хлоробензен или толуен. Взаимодействието обикновено се осъществява при нагряване под обратен хладник от няколко минути до няколко часа.

Съединенията с формула II могат да се получат както е посочена на схема I и както е описано в пример 1. Съгласно схема I, 2-(4-бромофенил)етиламин хидробромид взаимодейства с етилформиат в присъствие на основа, като се получава N-[2-(4-бромофенил)етил]формамид. Формамидът след това взаимодейства с фосфорен пентоксид в полифосфорна киселина като се циклизира, след това взаимодейства с водороден халид (напр. HCl) газ, като се образува хлороводородна сол на 7-бромо-3,4-

дихидроизохинолин хидрохлорид. Хлороводородната сол след това се редуцира, като се получава 7-бромо-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин. Редуцираният продукт след това се нитрира чрез взаимодействие с калиев нитрат в концентрирана солна киселина и подходящите фракции се отделят, като се получава 7-бромо-6-нитро-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин. Нитрираният продукт след това взаимодейства с ди-трет-бутилдикарбонат в присъствие на основа за блокиране на азотния атом от тетрахи-
изохинолиновия пръстен, при което се получава 7-бромо-6-нитро-3,4-дихидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет-бутилов естер. Естерът след това се хидрогенира в присъствие на паладий върху калциев карбонат, като се образува съответният естер на 6-амино-3,4-дихидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилна киселина. Аминът след това взаимодейства с 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина, като се получава 6-[4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет-бутилов естер. Този продукт може след това да се деблокира по обичаен начин, като се получава съединение II, 4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина (1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-6-ил)амид.

СХЕМА 1

5

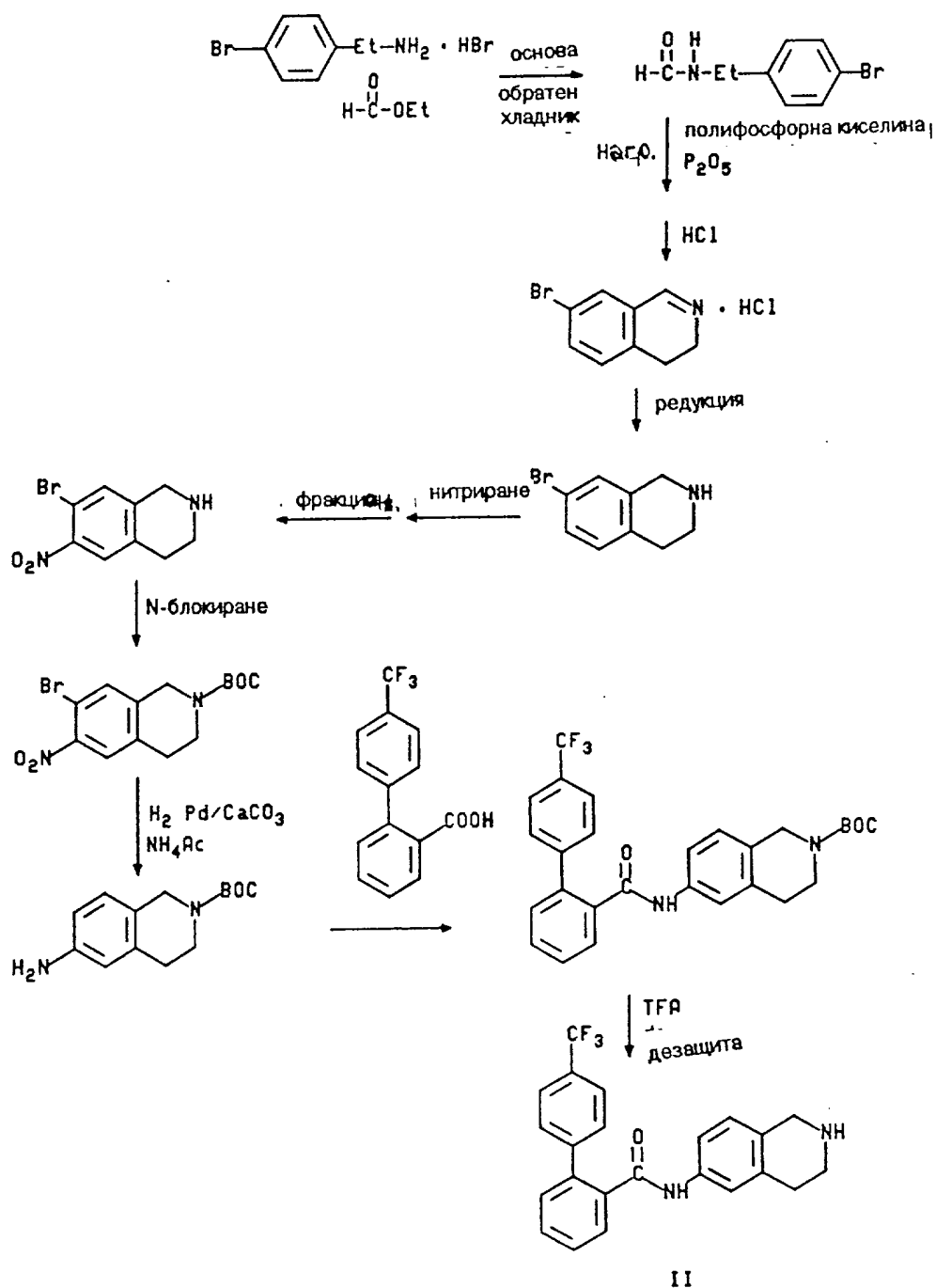
10

15

20

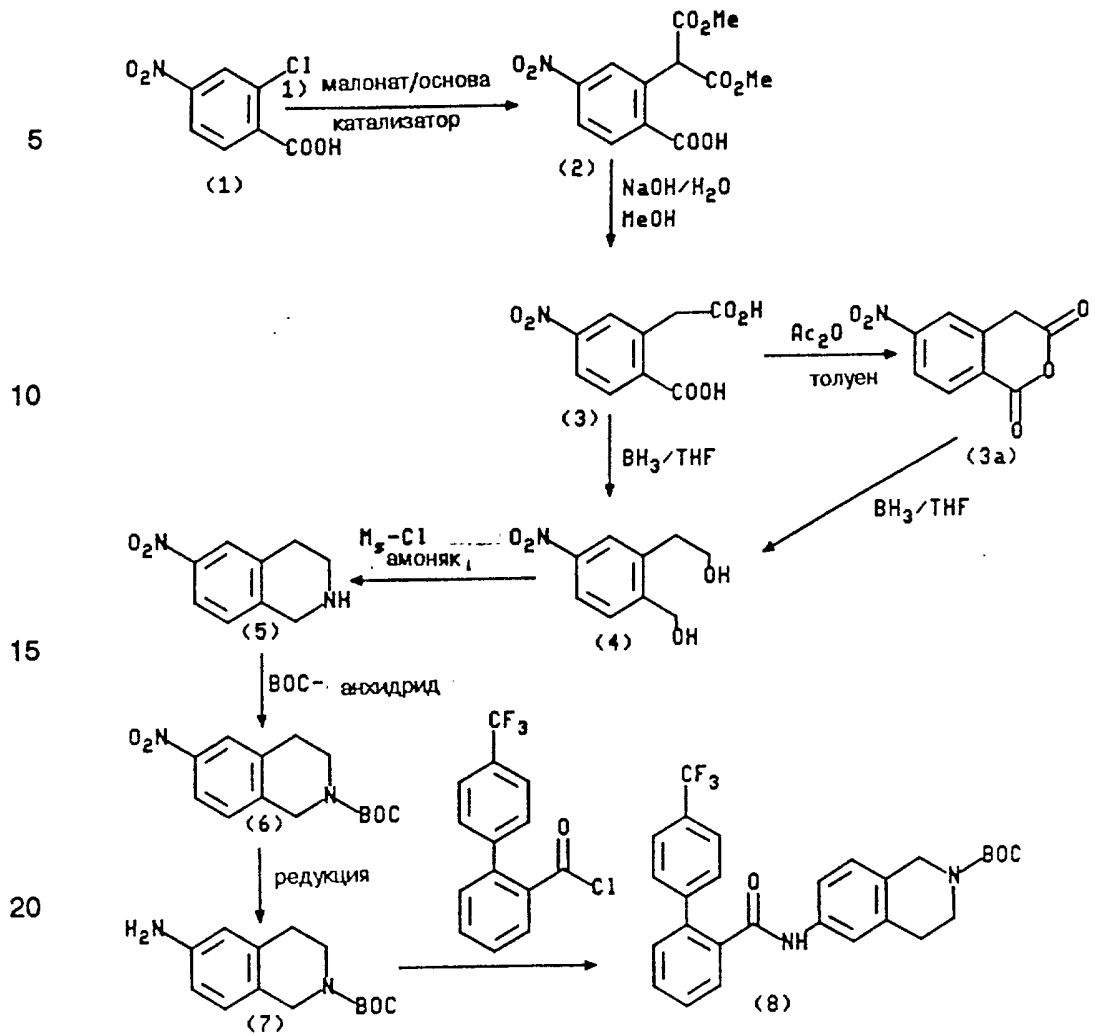
25

30



Съединенията с формула II могат да се получат алтернативно по втори начин, както е показано на схема 2. Съгласно схема 2 нитробензоена киселина (1) може да взаимодейства с диметилмалонат в присъствие на основа, като се получава съединение (2). Съединение (2) може след това да взаимодейства с водна алкохолна основа, за да се осъществи хидролиза и декарбоксилиране, като се получава съединение (3). Съединение (3) може, ако се желае, да взаимодейства с оцетен анхидрид в толуен или друг въглеводороден разтворител, като се образува анхидрид (3a). Редукцията на (3) или (3a) води до получаване на съответния диол (4), който след това може да взаимодейства с мезилхлорид, като се получава димезилат, който впоследствие се циклизира с амоняк, при което се получава съединение (5). Съединение (5) след това по обичаен начин се N-блокира, като се получава съединение (6), което обратно се редуцира до получаване на съответния амин (7). Аминът (7) може след това да взаимодейства с киселинен хлорид на 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (получена чрез взаимодействие на съответната свободна киселина с тионилхлорид), като се получава съответният амиден аналог (8) на съединение II. Съединение (8) може след това да се деблокира по обичаен начин, както е илюстрирано и обяснено в схема 1, за получаване на съединение II.

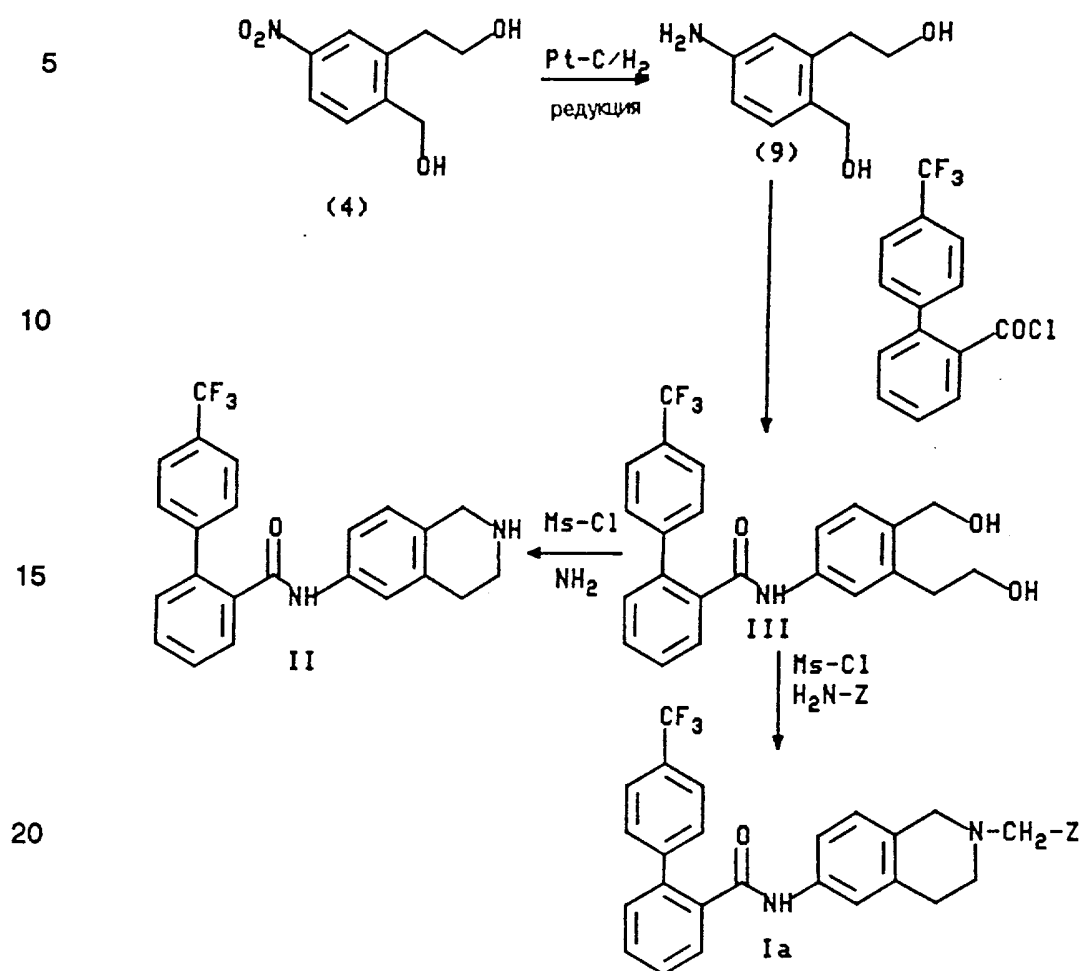
СХЕМА 2



Съединенията с формула III могат да се получат както е илюстрирано на схема 3, като се излиза от диол (4), показан първо в схема 2. Съгласно схема 3 диол (4) се редуцира с водород в присъствие на катализатор паладий върху въглен, като се получава съответният аминокдиол (9). Аминокдиолът (9) може след това да взаимодейства с киселинен хлорид на 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина, като се получава съединение III. Съединение III може след това, както е показано, да се циклизира с амоняк в присъствие на катализатор, като се получава съединение II.

Както е показано също така на схема 3, съединение III може да взаимодейства директно със съответния амин с формула $Z-CH_2-NH_2$ в присъствие на основа и катализатор, като се получава съединение с формула I, означена като Ia в схема 3, където X е CH_2 и Y е директна връзка.

СХЕМА 3



За изолиране на съединенията съгласно изобретението могат да се използват обичайни методи и/или техники за пречистване и разделяне, известни на специалистите. Такива техники са всички видове хроматография (HPLC, колонна хроматография при използване на обикновени адсорбенти като силикагел и тънкослойна хроматография), прекристализация и екстракция за разделяне (напр. течностно-течна).

Съединенията съгласно изобретението образуват катионни соли като присъединителни с киселина соли, а изразът "фармацевтично поносими соли" е предназначен за дефиниране, но не е ограничаващ, на такива соли като хидрохлорид, хидробромид, сулфат, хидрогенсулфат, фосфат, хидрогенфосфат, дихидрогенфосфат, ацетат, сукцинат, цитрат, метансулфонат (мезилат) и р-толуенсулфонат (тозилат). За много съединения са възможни полиприсъединителни соли.

Присъединителните с киселина соли на съединенията съгласно настоящото изобретение се получават лесно чрез взаимодействие на съединението като основа с подходяща киселина. Когато солта е на моноосновна киселина (напр. хидрохлорид, хидробромид, р-толуенсулфонат, ацетат), водородна форма на двуосновна киселина (напр. хидрогенсулфат, сукцинат) или диводородна форма на триосновна киселина (напр. дихидрогенфосфат, цитрат), се използва най-малко един моларен еквивалент и обикновено моларен излишък на киселината. Обаче когато се желаят такива соли като сулфат, хемисукцинат, хидрогенфосфат или фосфат, най-общо се използват

подходящите и точни химически еквиваленти от киселина. Свободната основа и киселината обикновено се смесват в съразтворител, от който се утаява желаната сол или може да се изолира по друг начин чрез концентриране и/или добавяне на разтворител, в който съединенията са неразтворими.

Съединенията съгласно изобретението се прилагат орално и съответно се използват в комбинация с фармацевтично поносим носител или разредител, подходящ за орални дозирани форми. Подходящи фармацевтично поносими носители са инертни твърди пълнители или разредители и стерилни водни или органични разтвори. Активното съединение може да присъства в такива фармацевтични състави в достатъчно количество, за да осигури желаното дозирано количество в границите, описани по-долу. Така за орално прилагане съединенията могат да се комбинират с подходящ твърд или течен носител или разредител за приготвяне на капсули, таблетки, прахове, сиропи, суспензии и подобни. Фармацевтичните състави могат, ако се желае, да съдържат допълнителни компоненти като вкусови вещества, подсладители, ексципиенти и подобни.

Таблетите, пилюлите, капсулите и подобни могат да съдържат също свързващи вещества като гума трагаканта, акация, царевично нишесте или желатин, ексципиенти като дикалциев фосфат, дезинтегриращи средства като царевично нишесте, картофено нишесте, алгинова киселина, лубриканти като магнезиев стеарат и подсладители като захароза, лактоза или захарин. Когато дозираната форма е капсула, тя

може да съдържа освен материалите от горния вид и течен носител като тлъсто масло.

Могат да присъстват различни други материали като покриващи средства или модификатори на физичната форма на дозираната единица. Например таблетите могат да се покрият със шеллак, захар или и двете. Сиропите или еликсирите могат да съдържат освен активния компонент сукроза като подслаждащо средство, метил или пропилпарабени. Като консервиращи средства, багрила и вкусови средства като черешов или портокалов аромат.

Тези активни съединения могат също да се прилагат парентерално. За парентерално приложение съединенията могат да се смесят със стерилна водна или органична среда за получаване на инжекционен разтвор или суспензии. Разтвори или суспензии на тези активни съединения могат да се приготвят във вода, подходящо смесена с повърхностно активно вещество като хидроксипропилцелулоза. Могат да се приготвят също и дисперсии в сусамово или фъстъчено масло, етанол, вода, полиол (напр. глицерол, пропиленгликол и течен полиетиленгликол), техни подходящи смеси, растителни масла, N-метилглюкамин, поливинилпиролidon и техни смеси в масла, както и водни разтвори на водосмесими фармацевтично поносими соли на съединенията. При обикновени условия на съхраняване и употреба тези препарати съдържат консерванти, предотвратяващи растежа на микроорганизми. Инжекционните разтвори, получени по този начин, могат след това да се прилагат интравенозно, интраперитонеално, подкожно или интрамускулно.

Фармацевтичните форми, подходящи за инжекционна употреба, са стерилни водни разтвори или дисперсии и стерилни прахове за екстемпорално приготвяне на стерилни инжекционни разтвори или дисперсии. Във всички случаи формата трябва да бъде стерилна и трябва да бъде течна до степен, че да може лесно да се инжектира. Тя трябва да е стабилна при условията на производство и съхранение и да е защитена от замърсяващото въздействие на микроорганизми като бактерии и fungi.

Дозата на съединението с формула I, което се прилага, трябва най-общо да варира съгласно добре известни в областта принципи, като се вземат под внимание силата на състоянието, което се лекува и начинът на приложение. Най-общо съединение с формула I може да се прилага към топлокръвни (като човек), така че се получава ефективна доза, обикновено дневна доза, прилагана в единична или разделени части, например доза в границите от около 0,1 до около 15 mg/kg телесно тегло, за предпочитане около 1 до около 5 mg/kg телесно тегло. Общата приета дневна доза най-общо е между 1 и 1000 mg, за предпочитане между 5 и 350 mg.

Съединенията съгласно настоящото изобретение могат да се използват в съчетание с други фармацевтични средства като други понижавачи съдържанието на липид средства. Такива средства са инхибитори на биосинтезата на холестерол, по-специално инхибитори на HMG CoA редуктаза и инхибитори на скваленсинтетазата, средства, стимулиращи жлъчната секреция, фибрати, инхибитори на абсорбцията на холестерол и ниацин.

Изпитваните съединения се считат за активни, ако те са активни в следните скринингови опити.

Активността на съединенията съгласно изобретението може да се определи чрез измерване на инхибирането на АроВ секрецията в НерG2 клетки. НерG2 клетки се отглеждат в модифицирана среда Dulbecco на Eagles плюс 10% серум от говежди зародиш (растевна среда Gibco) в 96 ямкови плаки за култури, в овлажнена атмосфера, съдържаща 5% въглероден оксид, докато станат приблизително 70% конфлуентни. Изпитваните съединения се разтварят в диметилсулфоксид при 10-20 mM, който след това се разрежда до 1 μ M в растевна среда. От този разтвор се приготвят серийни разреждания 1:1 в растевна среда и се прибавят по 100 μ l от всеки към отделните ямки на 96 ямкова плака за култури, съдържаща НерG2 клетки. 24 часа по-късно растевната среда се събира и се изследва чрез специфична ELISA за АроВ и като контрола АроАI концентрации. Инхибиторите се идентифицират като съединения, които намаляват АроВ секрецията в средата, без да засягат секрецията на АроАI. ELISA за АроВ се извършва както следва. Моноклонално антитяло срещу човешки АроВ (Chemicon) се разрежда до 5 μ g/ml във физиологичен разтвор с фосфатен буфер/азид (PBS + 0,02% Na азид) и към всяка ямка на 96 ямковата плака (NUNC Maxisorb) се прибавят по 100 μ l. След инкубиране една нощ при стайна температура разтворът на антителата се отстранява и ямките се промиват три пъти с PBS/азид. Неспецифичните места върху плаката се блокират чрез инкубиране на ямките в продължение на 1-3 часа в разтвор от 1% (тегло/обем)

говежди серумин албумин (BSA), приготвен в PBS/азид. 100 μ l от различни разреждания на растежна среда от HepG2 клетки или ApoB стандарти (приготвени в 0,004% Tween 20/1% BSA в PBS/азид) се прибавят към всяка ямка и се инкубират в продължение на 18 часа. Ямките се аспирират и се промиват три пъти (0,1% Tween 20 в PBS) преди прибавяне на 100 μ l от 1/1000 разреждане на вторично анти тяло, кози античовешки ApoB (Chemicon). След три часа инкубиране при стайна температура този разтвор се аспирира и ямките отново се промиват три пъти, както по-горе. След това към всяка ямка се прибавя 100 μ l от 1:1600 разреждане (в PBS 1%BSA/2 mM $MgCl_2$) от заешки антикози IgG, конюгиран с алкална фосфатаза (Sigma) и се инкубира един час при стайна температура. След аспириране ямките се промиват четири пъти, както по-горе, и към всяка ямка се прибавя 100 μ l 1 mg/ml p-нитрофенилфосфат (pNPP, Sigma) в 25 mM натриев (би)карбонат/2mM $MgCl_2$, pH 9,5 и се инкубират в продължение на 20-30 минути и след това реакцията се прекратява чрез прибавяне на 50 μ l 0,2N NaOH. Отчита се абсорбцията на всяка ямка при 405 nm и фонът при 650 nm се изважда. ApoB концентрацията се изчислява от стандартна крива, построена от пречистени LDL стандарти, които са проведени паралелно в същия опит. ApoAI се измерва по аналогичен начин, с изключение на това, че се използват антитела за ApoAI (Chemicon) вместо антитела за ApoB и инкубирането на антигена е при 37°C вместо при стайна температура.

Активността може да се потвърди също, ако изпитваното съединение инхибира директно MTP

активността.

Инхибирането на МТР активността от едно съединение може да бъде изчислена количествено чрез наблюдаване на инхибирането на преноса на радиобелязан триглицерид от донорни везикули към акцепторни везикули в присъствие на разтворим човешки МТР. Методът за приготвяне на МТР се основава на метода на Wetterau and Ziversmit (Biochem. Biophys. Acta (1986) 875:610).

Накратко, парчета от човешки черен дроб, замразен при -80°C , се размразяват върху лед, раздробяват се и се промиват няколко пъти с ледено студена 0,25М захароза. Всички следващи етапи се провеждат върху лед. 50% хомогенат в 0,25М захароза се приготвя като се използва тefлонов пестик на Potter-Elvehjem. Хомогенатът се разрежда 1:1 с 0,25М захароза и се центрофугира при 10 000 x g в продължение на 20 минути при 4°C . Пелетите се суспендират отново в захароза и отново се центрофугират при 10 000 x g за 20 минути. Супернатантите се обединяват и микрозомите се получават на пелети чрез центрофугиране при 105 000 x g в продължение на 75 минути.

Супернатантите се отстраняват и микрозомните пелети се суспендират в минимален обем от 0,25М захароза, разрежда се до 3 ml за gm изходно чернодробно тегло с 0,15М Трис-HCl с рН 8,0. Тази суспензия се разделя на 12 фракции и се центрофугира при 105 000 x g в продължение на 75 минути. Супернатантите се отстраняват и микрозомните пелети се съхраняват замразени при -80°C колкото е необходимо. За приготвяне на МТР преди да се извърши анализът размразените пелети се суспендират в 12 ml студен 50 mM

Трис- HCl , 50 mM KCl , 5 mM MgCl , pH 7,4 и 1,2 ml от 0,54% дезоксихолат (pH 7,4 разтвор) се прибавя бавно при разбъркване, за да се разкъса микрозомната мембрана. След 30 минути инкубиране върху лед при внимателно разбъркване суспензията се центрофугира при $105\,000 \times g$ в продължение на 75 минути. Супернатантата, съдържаща разтворимия МТР протеин, се диализира в продължение на 2-3 дни с четири смени на анализния буфер (150 mM Трис- HCl , 40 mM NaCl , 1 mM EDTA, 0,02% NaN_3 , pH 7,4). Човешкият чернодробен МТР се съхранява при 4°C и се разрежда 1:5 с анализен буфер непосредствено преди употреба. МТР препаратите не показват забележима загуба на преносна активност при съхранение до 30 дни.

Липозоми се приготвят под азот при стайна температура чрез разрушаване с ултразвук на дисперсия от 400 μM яйчен фосфатидилхолин (PC), 75 μM говежди кардиолипин от сърце и 0,82 μ [14C]-триолеин (110 Ci/mol) в анализен буфер. Липиди в хлороформ се прибавят в подходящите количества и се провежда сушене под поток от азот преди хидратиране с анализен буфер. Акцепторни липозоми се приготвят под азот чрез разрушаване с ултразвук при стайна температура на дисперсия от 1,2 mM PC фосфатидилхолин, 2,3 μM триолеин и 30 pM [3H]-PC (50 Ci/mol) в анализен буфер. Донорните и акцепторните липозоми се центрофугират при $160\,000 \times g$ в продължение на 2 часа при 7°C . Горните 80% от супернатантата, съдържащи малки еднослойни липозоми, се отделят грижливо и се съхранява при 4°C до използването им за анализ на преноса.

МТР активността се измерва като се използва анализ на преноса, който се иницира чрез смесване заедно на донорни и акцепторни везикули с разтворим МТР и изпитваното съединение. Към 100 μ l от 5% BSA (контрола) или 5% BSA, съдържащ изпитваното съединение, се прибавят 500 μ l анализен буфер, 100 μ l донорни липозоми, 200 μ l акцепторни липозоми и 100 μ l разреден МТР протеин. След инкубиране при 37°C в продължение на 45 минути триглицеридният пренос се спира чрез прибавяне на 500 μ l от 50% (тегло/обем) суспензия на DEAE целулоза в анализен буфер. След 4 минути разклащане донорните липозоми, свързани с DEAE целулозата, се утаяват селективно посредством центрофугиране при ниска скорост. Аликвотна част от супернатантата, съдържаща акцепторните липозоми, се изброяват и бройките 3H и 14C се използват да се изчисли процентът на акцепторните липозоми и на процента на триглицеридния пренос, като се използва кинетика от първи порядък. Инхибирането на триглицеридния пренос от изпитваното съединение се проявява като намаляване радиоактивността на 14C в сравнение с контролите, където няма изпитвано съединение.

Активността на изпитваните съединения като МТР инхибитори може да се измери също ин виво съгласно следния опит.

На мъжки мишки (20-30 g, различни щамове) се дава орално със сонда доза (0,25 ml/25 g телесно тегло) от изпитваното съединение, суспендирано във воден 0,5%-ен разтвор на метилцелулоза. Разтворите от съединенията се дозират или многократно в продължение на няколко дни, или

алтернативно веднъж 90 минути преди мишката да се умъртви и кръвта се събира за приготвяне на серум. Серумът се изследва за концентрация на триглицериди посредством търговски ензимен анализ (Triglyceride G. Wako Fine Chemicals). МТР инхибиторите се идентифицират по тяхната способност да понижават серумните триглицериди в сравнение с контролните мишки, дозирани само с носител.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Настоящото изобретение се илюстрира със следващите примери. Изобретението, обаче, не се ограничава до конкретните подробности от тези примери.

ПРИМЕР 1

Тези примери илюстрират получаването на междинните съединения с формула II

N-[2-(4-бромофенил)етил]формаид

Смесват се 500 g (1,78 mol) 2-(4-бромофенил)-етиламин хидрохлорид, 1 литър (12,4 mol) етилформиат и 248 ml (1,78 mol) триетиламин и се нагряват под обратен хладник в продължение на 3 часа. Реакционната смес се обработва с 1 литър дейонизирана вода и етилацетат. Органичният слой се отделя и се промива с по 1 литър вода и воден разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над безводен магнезиев сулфат, филтрира се и се концентрира, като се получава 378 g твърд продукт.

MS (CI): 245 ($M+NH_4^+$)

7-бромо-3,4-дихидроизохинолин хидрохлорид

В 12 литрова тригърла облодънна колба се нагряват

при 150°C и разбъркват 4 kg полифосфорна киселина. Към разбъркваната полифосфорна киселина се прибавя 530 g (3,75 mol) фосфорен пентоксид на три части приблизително по 176,7 g всяка. След като се ратвори фосфорният пентоксид, се прибавя 378 g (1,66 mol) N-[2-(4-бромифенил)етил]формаид. Реакционната температура след това се повишава до 200°C и се поддържа в продължение на два часа. В този момент реакционната смес се оставя да се охлади до 160°C и се излива в 16 литра лед. Сместа се разбърква в продължение на 0,5 час, алкализира се до pH 12 с 10 N разтвор на натриев хидроксид и се екстрахира три пъти с 3 литра дихлорометан. Обединените органични слоеве се промиват с 1 литър наситен разтвор на натриев хлорид, сушат се над безводен натриев сулфат, филтрират и концентрират, като се получава масло. Маслото се разтваря в 2,5 литра метанол и се насища с безводен HCl газ. Полученият разтвор се концентрира до обем един литър и се прибавя 1 литър диетилов етер. Получената утайка се филтрира, промива се с диетилов етер и се суши на въздуха, като се получава 219 g твърдо вещество.

MS (CI): 210 ($M+H^+$)

7-бромо-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

219 g (0,89 mol) 7-бромо-3,4-дихидроизохинолин

хидрохлорид и 1,5 литра вода се смесват и нагряват до 50°C. На порции за период от 0,5 час се прибавя 33,7 g (0,89 mol) натриев борохидрид, през което време температурата се повишава до 62°C. Реакционната смес след това се охлажда до стайна температура и се екстрахира три пъти с 1 литър дихлорометан. Обединените органични слоеве се промиват с

1 литър разтвор на натриев хлорид, сушат се над безводен натриев сулфат и се концентрират, като се получава 173 g масло.

NS (Cl): 212 ($M+H^+$)

7-бромо-6-нитро-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

В 5 литрова тригърла облодънна колба внимателно се разтваря 173 g (0,813 mol) 7-бромо-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин в 950 ml концентрирана сярна киселина. Полученият разтвор се охлажда до -5°C и на капки се прибавя разтвор на 82,7 g (0,816 mol) калиев нитрат в 1 литър концентрирана сярна киселина. След прибавянето реакционната смес се оставя при -5°C в продължение на 15 минути и се излива в 3 литра лед. Получената смес се алкализира до pH 14 с 50%-ен разтвор на натриев хидроксид. Алкалният разтвор се екстрахира три пъти с 1 литър дихлорметан. Обединените органични слоеве се промиват с по 1 литър вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над безводен натриев сулфат, филтрира се и се концентрира, като се получава 201 g масло. Маслото, предварително адсорбирано върху силикагел, се зарежда върху колона с 4 kg силикагел и се елуира с градиент 1-5% метанол/дихлорметан. Фракциите, съдържащи продукта, се обединяват и се концентрират, като се получава 115 g твърдо вещество.

^1H -ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,90 (t, 2H).

7-бромо-6-нитро-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет-бутилов естер

115 g (0,447 mol) 7-бромо-6-нитро-1,2,3,4-

тетрахидроизохинолин, 45,2 g (0,447 mol) ТЕА, 97,5 g (0,447 mol) ди-трет-бутил дикарбонат, 3,2 литра диоксан и 0,5 литра вода се смесват и разбъркват при стайна температура в продължение на 1,5 часа. Реакционната смес се концентрира, за да се отстрани диоксанът, прибавя се 1 литър наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и се екстрахира два пъти с 1 литър дихлорметан. Органичният слой се екстрахира с воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и се концентрира. Полученото твърдо вещество се прекристализира из изопропанол, като се получава 118 g твърдо вещество.

^1H -ЯМР (250 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 1,42 (s, 9H).

6-амино-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет-бутилов естер

59 g (0,16 mol) 7-бромо-6-нитро-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет-бутилов естер, 10 g 5%-ен паладий върху калциев карбонат и 49 g амониев ацетат в 1 литър оцетна киселина се хидрогенира на вибратор на Parr в продължение на 5 часа. Реакционната смес се филтрира през целит, алкализира се до pH 12 с 4N натриев хидроксид и се екстрахира с метиленхлорид. Органичният слой се промива с вода, воден разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира, като се получава 40 g масло.

^1H -ЯМР (300 MHz, DMSO) δ 4,87 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 1,39 (s, 9H).

6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет-

бутилов естер

7,6 g (29 mmol) 4'-трифлуорометилифенил-2-карбоксилна киселина, 7,1 g (29 mmol) 6-амино-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет-бутилов естер, 100 mg DMAP и 6,1 g (32 mmol) EDCI се смесват в 130 ml метиленхлорид в продължение на 12 часа. Реакционната смес се екстрахира с 2 x 150 ml 1N HCl, 2 x 150 ml 1N NaOH, 150 ml вода, воден разтвор на натриев хлорид и се концентрира, като се получава 14 g бежова пяна.

MS (CI): 519 (M+Na⁺)

¹H-ЯМР (250 MHz, CDCl₃) δ 4,49 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 2,77 (t, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4 g (8 mmol) 6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет-бутилов естер и 6 ml (78 mmol) TFA се смесват в 60 ml метиленхлорид в продължение на 5 часа. Прибавя се 40 ml метиленхлорид и органичните вещества се екстрахират с 3 x 50 ml наситен натриев хидрогенкарбонат и воден разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира, като се получава 3,1 gm твърдо вещество.

MS (CI): 397 (M+H⁺)

Следващите съединения, класифицирани като амиди съгласно описаните по-рано признаци, се синтезират по процедурата, описана в пример А.

Метод А

В стъклен флакон със запушалка на винт се поставят

150 μl 0,02 M разтвор на киселинния хлорид в 1,2-дихлоретан (3,0 μmol), след това 83 μl 0,030 M 4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина (1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-6-ил)амид в 1,2-дихлоретан (2,5 μmol) и накрая 25 mg свързан полимер морфолинометилполистирен (@ 2,5 $\mu\text{mol/gm}$ =62 μmol). След разклащане при 20°C в продължение на 16 часа, 10 μl се отделят и се разреждат с метанол за RPPLC и MS анализ. Полимерът се отстранява чрез филтриране и филтратът се концентрира до сухо под вакуум.

ПРИМЕР 2

По метод А, описан по-горе, се получава 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [2-(3-циклопентил-пропионил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид чрез взаимодействие на съединение II с 3-циклопентилпропионил хлорид в присъствие на свързан с полимер морфолин.

MS (CI): 521 ($M+H^+$)

ПРИМЕРИ 3-39

Следващите съединения се получават по методи, аналогични на описания в пример 2, чрез взаимодействие на съединение II със съответния подходящ киселинен хлорид.

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (2-фенилацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 515 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (250 MHz, CDCl_3) δ 4,68 и 4,53 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,80 и 3,61 (t, 2H), 2,76 и 2,59 (t, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (2-бензоил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 501 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(фуран-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 491 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-хлоробутирил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 501 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-бензилоксиацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

MS (CI): 545 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-хептилбензоил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 599 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(бицикло[2.2.1.]хепт-5-ен-2-карбонил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 517 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-карбонил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 582 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-тетрадеканоил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 607 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3,3-диметилбутирил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 495 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-феноксиацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 531 ($M+H^+$)

2-оксо-1-фенил-2-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-ил}-етилов
естер на оцетната киселина

MS (CI): 573 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(тиофен-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 507 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2,2,5,7-тетраметил-1-оксо-индан-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 611 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-октаноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 523 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-октадек-9-еноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 661 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(хиноксалин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 553 ($M+H^+$)

4-оксо-4-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-ил}маслена
киселина метилов естер

MS (CI): 511 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(бифенил-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 577 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-пентаноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 481 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-изобутирил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 467 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-деcanoил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 551 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-октадеканоил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 663 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-гексаноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 495 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-фенилпропионил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 529 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-циклохексанкарбонил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 507 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина

(2-циклобутанкарбонил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 479 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-етилхексаноил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 523 ($M+H^+$)

3-оксо-3-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-ил}-пропионова киселина метилов естер

MS (CI): 497 ($M+H^+$)

5-оксо-5-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-ил}пентанова киселина метилов естер

MS (CI): 525 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-хлоропропионил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 487 ($M+H^+$)

5-оксо-5-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-ил}пентанова киселина етилов естер

MS (CI): 539 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[(3-метоксифенил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

MS (CI): 545 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(тиофени-2-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-

ил]амид

MS (CI): 521 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4,68 и 4,60 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,80 и 3,69 (t, 2H), 2,71 (m, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-бутирил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 467 ($M+H^+$)

4-оксо-4-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-
карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-ил}маслена
киселина метилов естер

MS (CI): 511 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-октадек-11-еноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

MS (CI): 661 ($M+H^+$)

МЕТОД В

Свързан полимер EDC

1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодимид
хидрохлорид (20 mg, 0,104 mol) се разпределя между 400 ml
метиленхлорид, 200 ml вода и 100 ml концентриран амониев
хидроксид. Водният слой се екстрахира с 2 x 100 ml
метиленхлорид. Обединените органични слоеве се промиват
с 100 ml 10%-ен разтвор на амониев хидроксид, 100 ml вода,
сушат се над магнезиев сулфат, филтрират се и се
концентрират под вакуум до бистро безцветно масло. Маслото
се разтваря в 350 ml DMF, прибавя се смола Merrifield (100
gm 2% dVB, 200-400 меша, 1,0 mmol/gm) и разбъркваната
смес се нагрява при 100°C в продължение на 16 часа. След
охлаждане смолата се филтрира, промива се с 2 x 200 ml

DMF и се суши при 50°C във вакуумсушилня в продължение на 20 часа. ИЧ 2131 cm^{-1} .

Взаимодействие

В стъклен флакон със запушалка на винт се поставят 50 μl 0,050 М разтвор на киселината в 1,2-дихлоретан (2,5 μmol), след това 50 μl 0,050 М съединение II в 1,2-дихлоретан (2,5 μmol), след това 30 μl 0,017 М DMAP в 1,2-дихлоретан (0,5 μmol), след това 25 mg свързан полимер 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид (@ 1,0 $\mu\text{mol/gm}$ = 25 μmol). След разклащане при 20°C в продължение на 16 часа 10 μl се отделят и се разреждат до 100 μl с метанол за RP/HPLC и MS анализ. Полимерът се отделя чрез филтриране и филтратът се концентрира до сухо под вакуум.

ПРИМЕР 40

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [2-(нафтален-2-ил-ацетил)1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид се получава чрез взаимодействие на съединение II с нафтален-2-илоцетна киселина в присъствие на свързан полимер EDC, както е описано в пример В по-горе.

MS (CI): 565 ($M+H^+$)

ПРИМЕРИ 41-97

Следващите съединения се получават чрез взаимодействие на съединение II със съответна подходяща карбоксилна киселина в присъствие на свързан полимер EDC по методи, аналогични на описания в пример 40.

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [2-(2,2-диметилпропионил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 481 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2,2-диметилпентаноил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 509 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-хидрокси-2-фенилпропионил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 545 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-фенилбутирил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 543 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-метил-4-оксо-пентаноил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 509 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-етилбутирил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 495 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-етоксиацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 483 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[(4-флуорофенил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

MS (CI): 533 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-фенилтиоацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 547 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-бензилтиоацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 561 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-метилбутирил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 481 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-хлоробутирил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 501 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-бут-3-еноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 465 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1-ацетилпирролидин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 536 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[(4-оксо-2-тиоксо-тиазолидин-3-ил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

MS (CI): 570 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(пиридин-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 502 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(хинолин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 552 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [2-(1-фенилциклопентанкарбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 569 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [2-(α -метоксифенилацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 545 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [2-(3-хлоро-2,2-диметилпропионил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 515 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (2-цианоацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 464 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (2-метоксиацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 469 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина {2-[(4-хлорофенил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

MS (CI): 549 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (2-етилтиоацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 499 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [2-(3-фенилпроп-2-иноил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 525 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-хидоксибутирил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 483 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[(1H-индол-3-ил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил}амид

MS (CI): 554 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(6-метилпиридин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 516 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(пиридин-2-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 516 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,67 (s, 2H), 3,99 (s, 2H),
3,77 (m, 2H), 2,76 и 2,65 (t, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[(4-нитрофенил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил}амид

MS (CI): 560 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(6-диетилкарбамоил-циклохекс-3-енкарбонил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 604 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(адамantan-1-каронил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 559 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[(3-хлорофенил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

MS (CI): 549 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-дифенилацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 591 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[(2,4-дихлорофенил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

MS (CI): 583 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-фталимидацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 584 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(бифенил-4-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 591 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-о-толилацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 529 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-м-толилацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 529 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-фенилбут-3-еноил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 541 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(циклопент-1-енилацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 505 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[(3,4,5-триметоксифенил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

MS (CI): 605 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(адамантан-1-илацетил)2-бутирил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 573 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(9H-флуорен-9-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 589 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[(3-флуорометилфенил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

MS (CI): 583 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1-метилциклохексанкарбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 521 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[2-(1,3-диоксо-1,3-дихидроизоиндол-2-ил)пропионил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

MS (CI): 598 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-метил-2-оксо-пентаноил)-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 509 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-метоксициклохексанкарбонил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 537 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-хекс-3-еноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 493 ($M+H^+$)

2-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-
карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-
карбонил}пиролидин-1-карбоксилна киселина трет-бутилов
естер

MS (CI): 594 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(тетрахидрофуран-3-карбонил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 495 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(α -оксотиофен-2-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-
6-ил]амид

MS (CI): 552 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(тиофен-3-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 521 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина

{2-[(6-метокси-3-оксоиндан-1-ил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

MS (CI): 600 (M+2)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1-ацетилпиридин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 536 (M+H⁺)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(бицикло[2.2.1]хепт-2-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 533 (M+H⁺)

ПРИМЕР 98

Съединение II (200 mg, 0,50 mmol), пиколинова киселина (62 mg, 0,60 mmol) и EDCI (116 mg, 0,60 mmol) се смесват в 10 ml метиленхлорид в продължение на 14 часа. Реакционната смес се концентрира и пречиства чрез флаш хроматография върху силикагел (елuent: 70-100% EtOAc/хексан). Продуктът е 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [2-(пиридин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид, 98% добив.

MS (CI): 502 (M + H⁺)

¹H-ЯМР (250 MHz, CDCl₃) δ 4,81 и 4,69 (s, 2H), 3,92 и 3,73 (t, 2H), 2,83 (m, 2H).

МЕТОД С

В стъклен флакон със запушалка на винт се поставят 150 µl 0,020 M разтвор на изоцианата в 1,2-дихлоретан (3,0 µmol), след това 83 µl 0,030 M 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид (съединение II) в 1,2-дихлоретан (2,5 µmol). След

раклащане при 20°C в продължение на 16 часа. 10 µl се отделят и се разреждат до 100 µl с метанол за RPHPLC и MS анализ. Реакционната смес се концентрира до сухо под вакуум.

ПРИМЕР 99

6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина фениламид се получава, както е описано в метод C чрез взаимодействие на съединение II с фенилизоцианат

MS (CI): 516 (M + H⁺)

¹H-ЯМР (250 MHz, DMSO) δ 4,56 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 2,77 (t, 2H).

ПРИМЕРИ 100-103

Следните съединения се получават чрез взаимодействие на съединение II със съответния подходящ изоцианат съгласно методи, аналогични на този, описан в пример 99.

6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина хексиламид

MS (CI): 524 (M+H⁺)

({6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбонил}амино) етилов естер

MS (CI): 526 (M+H⁺)

6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина бензиламид

MS (CI): 530 (M+H⁺)

6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина [(R)-1-
фенилетил]амид

Забележка: Продуктът се получава, както е описано в
метод C, като се използва съединение II (R)-(+)- α -
метилбензилизотиоцианат.

MS (CI): 544 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5,06 (m, 1H), 4,66 (d,
1H), 4,46 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 1,52 (d, 3H).

ПРИМЕР 104

6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина
пиридин-2-иламид се получава по метод аналогичен на
процедурата, описана от Ohsawa, A., Arai, H., Igeta H., Chem.
Pharm. Bull. 1980, 28, 3570. 23% добив

MS (CI): 517 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,60 (s, 2H), 3,69 (t, 2H),
2,86 (t, 2H).

МЕТОД D

В стъклен флакон със запушалка на винт се поставят
150 μ l 0,020M разтвор на сулфонилхлорида в 1,2-дихлоретан
(3,0 μ mol) след това 83 μ l 0,030 M съединение II в 1,2-
дихлоретан (2,5 μ mol), след това 25 mg свързан полимер
морфолинометил-полистирен @ 2,5 mmol/gm = 62 μ mol).
След разклащане при 20°C в продължение на 16 часа 10 μ l
се отстраняват и се разреждат до 100 μ l с метанол за
RP-HPLC и MS анализ. Полимерът се отстранява чрез
филтриране и филтратът се концентрира до сухо под вакуум.

ПРИМЕР 105

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(нафтаден-1-сулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид се получава по метод D чрез взаимодействие на
съединение II с нафтаден-1-сулфонилхлорид

MS (CI): 604 ($M+NH_4^+$)

ПРИМЕРИ 106-111

Следващите съединения се получават по метод D,
както в пример 105, чрез взаимодействие на съединение II
със съответния подходящ сулфонилхлорид.

2-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонил)-
амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-сулфонил}бензона
киселина метилов естер

MS (CI): 595 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(пропан-2-сулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 520 ($M+NH_4^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-хлоропропан-1-сулфонил)-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 555 ($M+NH_4^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(бутан-1-сулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 534 ($M+NH_4^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(диметилсулфамоил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 521 ($M+NH_4^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-трифлуорометоксибензенсулфонил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 638 ($M+NH_4^+$)

ПРИМЕР 112

Този пример илюстрира получаването на
съединение, където групата в XYZ, свързваща XYZ с
тетрахидроизохинолиновия пръстен, е тиокарбамоил.

В стъклен флакон със запушалка на винт се поставят
150 μ l 0,020 M разтвор на тизоцианата
(циклопропилтиоизоцианат) в 1,2-дихлоретан (3,0 μ mol), след
това 83 μ l 0,030 M 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна
киселина (1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид в 1,2-
дихлоретан (2,5 μ mol). След разклащане при 20°C в
продължение на 16 часа 10 μ l се отделят и се разреждат до
100 μ l с метанол а RPHPLC и MS анализи. Реакционната смес
се концентрира до сухо под вакуум, като се получава 4'-
трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (2-
циклопропилтиокарамоил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

MS (CI): 496 ($M+H^+$)

МЕТОД F

Разтвор на алдехид (7,5 μ mol), съединение II (5
 μ mol), оцетна киселина (7,5 μ mol) и натриев
триацетоксиборохидрид (10 μ mol) в 300 μ l 1,2-дихлоретан се
разклаща в продължение на 60 часа при стайна температура.
Отделя се 7,5 μ l проба и се разрежда с 93 μ l метанол за ТСХ
и MS анализ. Останалата част се изпарява до сухо под

вакуум. Суровият твърд продукт се разтваря в 500 μ l етилацетат и се промива с 300 μ l 5%-ен натриев хидрогенкарбонат. Органичният слой се концентрира до сухо под вакуум.

ПРИМЕР 113

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [2-(2,6,6-триметилциклохекс-2-енилметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид се получава, както е описано в метод F чрез взаимодействие на съединение II с 2,2,6-триметилциклохекс-2-енилметил алдехид.

MS (CI): 533 ($M+H^+$)

ПРИМЕРИ 114-162

Следващите съединения се приготвят както в пример 113 по метод F чрез взаимодействие на съединение II със съответния подходящ алдехид.

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (2-циклохекс-3-енилметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 491 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [2-(3-метилбензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 501 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [2-(4-диметиламинобензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 530 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [2-(4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 517 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-флуоробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 505 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3,4-дихлоробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 555 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-изопропилбензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 529 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-бифенил-4-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

MS (CI): 564 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-феноксибензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 580 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-метоксинафтален-1-илметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 568 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-нафтален-1-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

MS (CI): 538 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-метилтиобензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 533 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(9-етил-9H-карбазол-3-ил-метил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 605 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-трет-бутилбензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 544 ($M+2$)

3-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-
карбонил]амино-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-илметил}-
циклохексанкарбоксилна киселина етилов естер

MS (CI): 566 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-трет-бутилтиобензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 576 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-циклохексилметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

MS (CI): 494 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-флуоробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 505 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина

(2-бензо[1,3]диоксол-5-илметил-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 531 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-нафтаден-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

MS (CI): 538 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-метоксинафтаден-1-илметил-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил)]амид

MS (CI): 568 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-бензилокси-3-метоксибензил-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил)]амид

MS (CI): 624 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1,3,4-триметилциклохекс-3-енилметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил)]амид

MS (CI): 533 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[2-(4-хлорофенилтио)бензил]-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

MS (CI): 629 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2,4-дихлоробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 555 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1,5а,6,9,9а,9b-хексахидро-4Н-добензофуран-4а-илметил)-

1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 585 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[4-(2-диетиламиноетокси)бензил]-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил}амид

MS (CI): 603 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-трифлуорометилбензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-
6-ил]амид

MS (CI): 555 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(6,6-диметилбицикло[3.1.1]хепт-2-ен-2-илметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 531 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-бензилоксибензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 594 ($M+2$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-феноксибензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

MS (CI): 579 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-диметиламинонафтаден-1-илметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 580 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-пиридин-1-илбензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-
6-ил]амид

MS (CI): 557 (M+2)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-тиофен-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 493 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (250 MHz, DMSO) δ 3,83 (s, 2H), 3,52 (s, 2H),
2,69 (m, 4H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1H-индол-3-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 526 (M+H⁺)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1H-пирол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 476 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (300 MHz, DMSO) δ 3,54 (s, 2H), 3,43 (s, 2H),
2,72 (m, 2H), 2,60 (m, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-фуран-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

MS (CI): 477 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (250 MHz, DMSO) δ 3,65 (s, 2H), 3,47 (s, 2H),
2,71 (m, 2H), 2,65 (m, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дихидро-1H-пиразол-4-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 598 (M+2)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2,5-диметил-1-фенил-1H-пирол-3-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 581 (M+2)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразол-4-илметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 582 (M+2)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-бензофуран-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

MS (CI): 527 (M+H⁺)

5-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-
карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-илметил}-
фуран-2-илметилов естер на оцетната киселина

MS (CI): 549 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ 5,02 (s, 2H), 3,70 (s, 2H),
3,60 (s, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,07 (s, 3H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-метилтиофен-2-илметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 507 (M+H⁺)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-тиофен-3-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

MS (CI): 493 (M+H⁺)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-метил-1H-индол-3-илметил)-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 540 (M+H⁺)

2-метил-5-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-
карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-илметил}-

фуран-3-карбоксилна киселина етилов естер

MS (CI): 563 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2,5-диметокси-тетрахидрофуран-3-илметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 541 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1-метил-1H-индол-3-илметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

MS (CI): 557 ($M+NH_4^+$)

2-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-
карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-илметил}-
циклопропанкарбоксилна киселина етилов естер

MS (CI): 523 ($M+H^+$)

МЕТОД G

Следващите съединения се получават чрез
редуктивно аминирание по методи, аналогични на процедурата,
описана в Abdel-Magid, A.F., Marianoff, C.A., Carson, K.G.,
Tetrahedron Lett., 1990, 31, 5595. Тази процедура е по
същество същата както метод F като се използва натриев
триацетоксиборохидрид, с изключение на това, че се правят
някои модификации, най-общо в избора на разтворител и
реакционна температура, всички модификации са споменати за
всяко съединение. Освен това, освен ако не е споменато друго,
се използва 1,5-2 еквивалента карбонилно съединение. За
съединенията, получени в този раздел, трябва да се отбележи, че
се изолира свободната основа. При използване в биологичните
изследвания, свободната основа в много случаи се превръща в
моноклороводородна сол по общоприети методи.

ПРИМЕР 163

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (2-бензил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид се получава чрез взаимодействие на съединение II с бензалдехид, като се използва метод, аналогичен на описания в Abdel-Magid et.al. по-горе, със следните модификации:

Разтворител: DCE

56% добив

MS (CI): 487 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (250 MHz, DMSO) δ 3,62 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,63 (m, 2H).

ПРИМЕРИ 164-193

Следващите съединения се получават чрез взаимодействие на съединение II със съответния подходящ алдехид, като се използват методи, аналогични на този, описан в Abdel-Magid et. al., с отбелязаните модификации.

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (2-пиридин-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

Разтворител: THF

62% добив

MS (CI): 488 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,82 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,77 (m, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (2-пиридин-3-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

Разтворител: THF

MS (CI): 488 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-пиридин-4-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

Разтворител THF

MS (CI): 488 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-хинолин-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

Разтворител: DCE

66% добив

MS (CI): 538 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3,99 (s, 2H), 3,67 (s, 2H),
2,82 (s, 4H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(6-метилпиридин-2-илметил-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

Разтворител: DCE

63% добив

MS (CI): 502 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3,79 (s, 2H), 3,63 (s, 2H),
2,81 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,55 (s, 3H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(6-бромопиридин-2-илметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

MS (CI): 568 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(6-формилпиридин-2-илметил-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

Разтворител: DCE, използвани 10 еквивалента
алдехид

MS (CI): 516 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-хлоробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

MS (CI): 521 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-хлоробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

69% добив

MS (CI): 521 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (300 MHz, DMSO) δ 3,64 (s, 2H), 3,47 (s, 2H),
2,74 (t, 2H), 2,64 (t, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(4-хлоробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

MS (CI): 521 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-пиримидин-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

Разтворител: метиленхлорид, използвани 6
еквивалента алдехид

61% добив

MS (CI): 489 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (250 MHz, DMSO) δ 3,87 (s, 2H), 3,60 (s, 2H),
2,77 (m, 4H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-нитробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

76% добив

MS (CI): 532 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,75 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,73 (t, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

MS (CI): 517 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-трифлуорометилбензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

MS (CI): 555 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-цианобензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

MS (CI): 512 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-хидроксибензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

MS (CI): 503 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3,5-дихлоробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

MS (CI): 556 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3,5-бис-трифлуорометилбензил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

MS (CI): 622 ($M+H^+$)

3-{6-[(4'-трифлуорометилбифенил-2-
карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-
илметил}фенилов естер на оцетната киселина

Разтворител: DCE

MS (CI): 545 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-сулфамойлбензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

Разтворител: DCE

MS (CI): 566 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1H-имидазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-
6-ил]амид

Разтворител: 7:3 THF:DCE

Добив 59%

MS (CI): 477 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,79 (s, 2H), 3,58 (s, 2H),
2,82 (m, 2H), 2,74 (m, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1-метилпирол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-
6-ил]амид

Разтворител: DCE

57% добив

MS (CI): 490 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (250 MHz, CDCl_3) δ 3,64 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,65 (t, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1H-бензоимидазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

83% добив

MS (CI): 527 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H -ЯМР (250 MHz, DMSO) δ 3,89 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,76 (m, 4H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1H-имидазол-4-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: DCE

66% добив

MS (CI): 477 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H -ЯМР (250 MHz, DMSO) δ 3,56 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,63 (m, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-тиазол-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

Разтворител: DCE

38% добив

MS (CI): 494 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H -ЯМР (250 MHz, DMSO) δ 3,99 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,76 (s, 4H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-метилбензо[b]тиофен-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител DCE

MS (CI): 557 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1-метил-1H-имидазол-2-илметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: 7:3 THF:DCE

72% добив

MS (CI): 491 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (300MHz, DMSO) δ 3,66 (s, 2H), 3,63 (s, 3H),
3,47 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,62 (m, 2H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-метил-3H-имидазол-4-илметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: THF

MS (CI): 491 ($M+H^+$)

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1H-[1,2,4]триазол-3-илметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

Разтворител: EtOH, Темп. 70°C

42% добив

MS (CI): 478 ($M+H^+$)

^1H -ЯМР (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3,87 (s, 2H), 3,63 (s, 2H),
2,79 (s, 4H).

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(2-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

Разтворител: THF, използвани 3 еквивалента
алдехид

MS (CI): 411 ($M+H^+$)

ПРИМЕР 194

Тези примери илюстрират получаването на съединения с формула II, както е показано на схема 2. Номерата в скобите при съединението от всяко заглавие съответстват на номера в схема 2.

а. 2-(карбокси-5-нитрофенил)малонова киселина диметилов естер (2)

Разтвор на 2-хлоро-4-нитробензоена киселина (75 g, 372 mmol) в диметилмалонат (900 mL) се продухва с азот в продължение на 15 минути. Прибавя се натриев метоксид (48,3 g, 894 mmol) на една порция и температурата на сместа се повишава екзотермично до 48°C. Петнадесет минути по-късно се прибавя меден(I)бромид (5,4 g, 37 mmol) на една порция и сместа се нагрява до 70°C в продължение на 24 часа. Реакцията завършва 70%, видно от ЯМР, сместа се нагрява до 85°C в продължение на 5 часа, за да се консумира напълно 2-хлоро-4-нитробензоената киселина. Към охладената реакционна смес се прибавя вода (900 mL) и след това хексани (900 mL). Водният слой се отделя, прибавя се толуен (900 mL), филтрира се през целит и водният слой се отделя. Прибавя се пресен толуен (1800 mL) към водния слой и двуфазната смес се подкислява с 6N водна HCl (90 mL). Образува се бяла утайка и сместа се разбърква в продължение на 18 часа. Продуктът се филтрира и суши, като се получава бяло твърдо вещество (78,1 g, 70%), т. на топене 153°C.

¹H-ЯМР (CD₃)₂SO δ 8,37 (d, J=2Hz, 1H), 8,30 (d, J=1Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 3,83 (s, 6H).

¹³C-ЯМР (CD₃)SO δ 168,0, 167,3, 149,4, 137,1, 135,8,

132,5, 125,4, 123,7, 54,5, 53,4.

Анализ:

Изчислено за $C_{11}H_{10}NO_8$: C 48,49 H 3,73 N 4,71

Намерено: C 48,27 H 3,72 N 4,76.

б. 2-карбоксиметил-4-нитробензоена киселина (3)

Към разтвор на 2-(карбокси-5-нитрофенил)малонова киселина диметил естер (25,0 g, 84 mmol) в метанол (200 mL) се прибавя натриев хидроксид (5 g, 125 mmol) във вода (200 mL). След три часа реакцията завършва, метанолът се отстранява под вакуум, сместа се охлажда до 0°C и се подкислява с концентрирана HCl (37 mL). Водният слой се екстрахира двукратно с етилацетат (200 mL след това 100 mL), обединените органични слоеве се сушат с магнезиев сулфат, по-голямата част от разтворителя се отстранява под вакуум и след това се прибавя метиленхлорид (30 mL). Бялото твърдо вещество се филтрира и суши, като се получава 19,3 g продукт като бяло твърдо вещество, т. на топене 180-82°C. ИЧ (KBr) 3080, 3055, 2983, 1707, 1611, 1585, 1516, 1491, 1424, 1358, 1298, 1237 cm^{-1} .

^{13}C -ЯМР $(CD_3)_2SO$ δ 172,3, 167,5, 149,2, 138,8, 137,3, 132,1, 127,2, 122,4, 39,8.

Анализ: Изчислено за $C_9H_{17}NO_6$: C 48,01 H 3,13 N 6,22

Намерено: C 47,67 H 3,19 N 6,31.

с. 2-(2-хидроксиметил-5-нитрофенил)етанол (4)

Разтвор на 2-карбоксиметил-4-нитробензоена киселина (3,0 g, 13,3 mmol) в THF (60 mL) се обработва с комплекс боран-THF (53,3 mL, 53,3 mmol) за 15 минути при 0°C. Реакционната смес се разбърква в продължение на 18,5 часа, реакцията се прекъсва с THF/вода (1:1, 30 mL),

прибавя се вода (20 mL) и слоевете се разделят. Водният слой се екстрахира повторно с THF (30 mL), обединените органични фази се промиват с воден разтвор на натриев хлорид, сушат се с магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява под вакуум, като се получава продукт като бяло твърдо вещество (2,05 g, 78%), т. на топене 79-81°C.

ИЧ (KBr) 3277, 2964, 2932, 1614, 1525, 1507, 1170, 1134, 1089, 1067 cm^{-1} .

^{13}C -ЯМР (CD_3)₂SO δ 149,1, 146,6, 139,2, 127,8, 124,3, 121,3, 61,2, 60,6, 34,9.

Анализ: Изчислено за $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C 54,82 H 5,62 N 7,10

Намерено: C 54,54 H 5,49 N 7,07

с'. 2-(2-хидроксиметил-5-нитрофенил)етанол (4),

алтернативни процедури

Смес от 2-карбоксиметил-4-нитробензоена киселина (13 g, 57,7 mmol), оцетен анхидрид (5,45 mL, 57,7 mmol) и толуен (130 mL) се нагреват под обратен хладник в продължение на 5 часа. Разтворителят се отстранява под вакуум, като се получава 6-нитроизохроман-1,3-дион (съединение (3a) в схема 2) като жълто твърдо вещество (10,51 g, 88%). Към разтвора на 6-нитроизохроман-1,3-дион (2 g, 9,66 mmol) в THF (40 mL) при 0°C се прибавя комплекс боран-тетрахидрофуран (35,6 mL, 1M в THF) на капки за период от 40 минути. Сместа се разбърква в продължение на 18 часа при 25°C, охлажда се до 0°C, реакцията се прекъсва с метанол (30 mL) и се разбърква в продължение на 1 час. Разтворителят се отстранява под вакуум, прибавя се етилацетат (30 mL) и органичната фаза се промива с 10%-на водна солна киселина. Водният кисел слой се екстрахира повторно с етилацетат (30 mL), обединените органични слоеве

се сушат с магнезиев сулфат и се изпаряват под вакуум до 2 mL етилацетат. Този разтвор се филтрира през силикагел, промит с метиленхлорид (30 mL), за да се отстранят онечистванията. Силикагелът се промива с етилацетат, разтворителят се отстранява под вакуум, като се получава твърд продукт, който се суспендира в метиленхлорид и се филтрира, като се получава диол като бяло твърдо вещество, 1,38 g, 73%.

d. 6-нитро-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин (5)

Метансулфонилхлорид (0,9 mL, 11,63 mmol) се прибавя на капки за период от 10 минути към разтвор на 2-(2-хидроксиметил-5-нитрофенил)етанол (1,0 g, 5,07 mmol), триетиламин (1,8 mL, 12,91 mmol) в метиленхлорид (20 mL). ТСХ показва пълно завършване на реакцията след 30 минути.

^1H -ЯМР (CD_3Cl) δ 8,17-11 (m, 2H), 7,65 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,49 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3,25 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,98 (s, 3H).

Реакционната смес се промива с 10%-на водна HCl, наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат и воден разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши с магнезиев сулфат, метиленхлоридът се отстранява под вакуум и се изгонва с THF (3 x 100 mL). Продуктът 1,9 g се използва директно за следващата реакция без по-нататъшно пречистване. Към димезилата (1,9 g) в THF (30 mL) при -78°C се прибавя амоняк (50 mL). Сместа се затопля до 24°C в продължение на 60 часа, амонякът се дестилира и разтворителят се отстранява под вакуум, като се получава суров продукт (786 mg, 82%). Прибавя се толуен и разтворът се филтрира през магнезиев сулфат, а разтворителят се отстранява под вакуум, като се получава 721 mg (75%) кехлибарено масло.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,95 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7,15 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,15 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2,89 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1,98 (bs, 1H).

с. 6-нитро-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет-бутилов естер (6)

Към разтвор на 6-нитро-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин (840 mg, 4,71 mmol) в метиленхлорид (17 ml), съдържащ триетиламин (0,72 mL, 5,17 mmol), се прибавя ВОО-анхидрид (1,44 mL, 6,26 mmol). Прибавя се наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат, органичният слой се суши с магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява под вакуум, като се получава продукт като бледо бяло твърдо вещество (1,2 g, 92%), т. на топене $138-41^\circ\text{C}$.

ИЧ (KBr) 3056, 3018, 2982, 2935, 1734, 1684, 1612, 1522, 1399, 1236 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,04 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,26 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,68 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2,93 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1,49 (s, 9H).

г. 6-амино-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет-бутилов естер (7)

6-нитро-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина трет-бутилов естер (82 mg, 0,29 mmol) в THF (2 mL) се **хидрогенира с 5% Pt-C** (50% **омокрен** с вода, 10mg) при 50. 6,895 kN/m^2 (psi) в продължение на 5 часа. Катализаторът се филтрира, разтворителят се отстранява под вакуум и след хроматографиране върху силикагел с етилацетат/хексани се получава 42 mg (57%) от продукта.

ИЧ (KBr) 3005, 2975, 2928, 1685, 1627, 1509, 1423, 1365, 1166 cm^{-1} .

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 6,90 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 6,56 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,60 (m, $J=6\text{Hz}$, 4H), 2,73 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1,49 (s, 9H).

Продуктът, получен както в пример 194 по-горе, може да взаимодейства с 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина, както е описано в пример 1, като се получава N-блокирано съединение II, което след това се деблокира, като се получава съединение II.

ПРИМЕР 195

Този пример илюстрира получаването на съединение II, както е показано на схема 3. Номерата в скобите съответстват на тези от схема 3.

а. 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонилхлорид

Разтвор на 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (9,08 g, 34 mmol), тионилхлорид (12 mL) и диметилформамид (0,05 mL) се нагрява под обратен хладник в продължение на 2 часа. Краят на реакцията се определя с ЯМР. Тионилхлоридът се дестилира чрез изместване с толуен (56 mL). Разтворителят се отстранява под вакуум, като се получава киселинният хлорид като бяло твърдо вещество (9,46 g, 97%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,12 (dd $J=1\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7,70-7,37 (m, 7H).

^{13}C -ЯМР CD_3Cl δ (CO) 168.

б. 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [3-(2-хидроксиетил)-4-хидроксиметилфенил]амид (10)

Pt-C (50% омокрен с вода, 200 mg) се прибавя към THF (40 mL) разтвор на 2-(2-хидроксиметил-5-нитрофенил)етанол (1,0 g, 5 mmol) и реакционната смес се хидрогенира при 50. 6,895 kN/m² (psi) в продължение на 2 часа. ЯМР показва

завършване на реакцията, като се образува 2-(5-амино-2-хидроксиметилфенил)етанол (съединение (9) от схема 3).

^1H -ЯМР (CD_3Cl) δ 7,08 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6,54-6,50 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,82 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3,80-2,95 (bs, 4H), 2,84 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H).

Катализаторът се филтрира, прибавя се триетиламин (1,4 mL, 10 mmol), след това на капки се прибавя THF (10 mL) разтвор на 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбонилхлорид (1,44 g, 5 mmol) за период от 1 час. Сместа се разбърква в продължение на 24 часа, разтворителят се отстранява под вакуум и се прибавя етилацетат (40 mL). Органичната фаза се промива с вода (2 x 40 mL), суши се с магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум и се измества с толуен (3 x 40 mL). След отстраняване на разтворителя се получава 2,11 g бяло твърдо вещество, което отново се обработва с метиленхлорид (21 mL) в продължение на 18 часа, продуктът се филтрира и суши, като се получава продуктът съгласно заглавието като бяло твърдо вещество 1,71 g (81%).

^1H -ЯМР ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,22 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,62-28 (m, 8H), 7,20 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4,96 (bs, 1H), 4,69 (bs, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,51 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,67 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H).

ИЧ (KBr) 3264, 3232, 31278, 3124, 3106, 2956, 2928, 1649, 1613, 1533, 1328, 1129 cm^{-1} .

^{13}C -ЯМР ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (амид CO) 167,7, алифатни въглероди 62,3, 61,1, 36,0.

Анализ: Изчислено за $\text{C}_{23}\text{F}_3\text{H}_{20}\text{NO}_3$: C 66,50 H 4,85 N 3,37

Намерено: C 66,29 H 4,79 N 3,27.

с. 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид (съединение II)

Метансулфонилхлорид (0,085 mL) се прибавя към 0°C разтвор на 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [3-(2-хидроксиетил)-4-хидроксиметилфениламид (214 mg, 0,51 mmol) и триетиламин (0,18 mL) в THF (8,5 mL). ТСХ показва пълно завършване на реакцията след 30 минути. Сместа се охлажда до -78°C и се прибавя амоняк, след което сместа се разбърква в продължение на 18 часа при 25°C. Разтворителят се отстранява под вакуум, прибавят се метиленхлорид (10 mL) и водна 1N HCl и се разбърква в продължение на 1 час. Фазите се разделят и водната фаза се алкализирa с воден разтвор на натриев хидроксид до pH 12. Органичната фаза се екстрахира с метиленхлорид (4 x 10 mL), разтворителят се отстранява под вакуум, като се получава бял твърд продукт 108 mg, който се хроматографира върху силикагел с 5% метатол/метиленхлорид с 0,5 % амониев хидроксид. Продуктът се получава като бяло твърдо вещество (40 mg, 20%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,76-6,83 (m, 11H), 3,89 (s, 2H), 3,52 (d, $J=7\text{Hz}$, 0,5H), 3,04 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2,74 (m, 0,5H), 2,66 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,27 (s, 1H).

^{13}C -ЯМР CD_3Cl δ (само алифатни въглероди) 47,8, 43,6, 29,1.

Примери 196-197 илюстрират получаването на съединения съгласно изобретението, както е показано на схема 3.

ПРИМЕР 196

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (2-бензил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

Метансулфонилхлорид (0,041 mL) се прибавя към 0°C разтвор на 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина

[3-(2-хидроксиетил)-4-хидроксиметилфениламид (100 mg, 0,24 mmol) и триетиламин (0,084 mL) в THF (2 mL). ТСХ показва пълно завършване на взаимодействието след 30 минути. Прибавя се бензиламин (0,132 mL) и сместа се разбърква в продължение на 18 часа при 25°C и 60 часа при 50°C. Разтворителят се отстранява под вакуум, остатъкът се разтваря в метиленхлорид (15 mL), промива се с pH 9 буфер, фазите се разделят и органичната фаза се суши с магнезиев сулфат. След отстраняването на разтворителя под вакуум се получава суров продукт като бяло твърдо вещество (204 mg), което се обработва с CDCl_3 и се суши, като се получава продукт като бяло твърдо вещество (46 mg, 39%), т. на топене 230-32°C.

^1H -ЯМР (CD_3) $_2\text{SO}$ δ 7,73 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,60-23 (m, 12H), 7,17 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6,87 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,62 (m, 2H).

Анализ: Изчислено за $\text{C}_{30}\text{F}_3\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$: C 74,06 H 5,18 N 5,76

Намерено: C 74,08 H 5,38 N 5,76

ПРИМЕР 197

4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина (2-алил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

Метансулфонилхлорид (0,041 mL, 0,53 mmol) се прибавя на капки към THF (2 mL) разтвор на триетиламин (0,084 mL, 0,60 mmol) и 4'-трифлуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [3-(2-хидроксиетил)-4-хидроксиметилфенил]амид (0,1 g, 0,24 mmol) при -20°C. Петнадесет минути след като завърши прибавянето, се прибавя алиламин (0,09 mL, 1,2 mmol), сместа се разбърква при 25°C в продължение на 18 часа и след това 70 часа при 60°C. Разтворителят се отстранява под вакуум, прибавя се метиленхлорид (10 mL) и органичната фаза се промива с pH

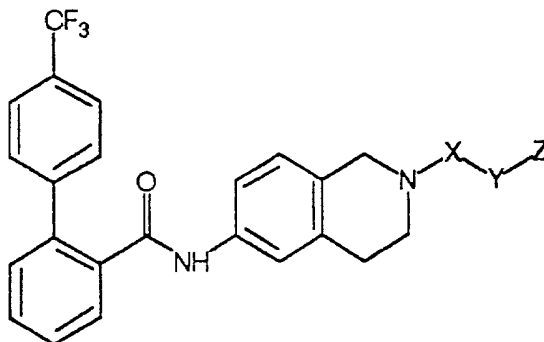
12 вода (10 mL). Органичният разтворител се отстранява под вакуум като се получава 281 mg суров продукт. Този продукт се хроматографира върху силициев диоксид, елуира се с 10% метанол/метиленхлорид, като се получава продукт като бяло твърдо вещество (91 mg, 87%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7,68 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7,60-7,42 (m, 5H), 6,93-6,83 (m, 3H), 6,00-5,86 (m, 1H), 5,27-5,17 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,15 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 2,83 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 2,69 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 1,66 (bs, 1H).

^{13}C - ЯМР CD_3Cl δ (само алифатни въглероди) 61,4, 55,6, 50,3, 29,1.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула



в която

X е CH_2 , CO , CS или SO_2 ,

Y е директна връзка, алифатни хидрокарбиленови радикали с до 20 въглеродни атома, които радикали могат да бъдат монозаместени с хидрокси, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкокси, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ацил, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ацилокси или $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил, NH и O , при условие, че когато X е CH_2 , Y е директна връзка,

Z е (1) H , халоген, циано,

(2) хидрокси, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкокси, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкилтио, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ацил, трифенилкарбонил, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкоксикарбонил,

(3) $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкиламино, ди $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкиламино, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкиламино, при условие, че Y не е O или NH ,

(4) незаместен винил, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил, (C_3-C_8) -циклоалкил и негови кондензирани бензопроизводни, $(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ полициклоалкил, (C_4-C_8) циклоалкенил, $(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ -полициклоалкенил,

(5) $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арилокси, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арилтио, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -арил $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкокси, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкилтио, (C_3-C_8) -

циклоалкилокси, (C₄-C₈)циклоалкенилокси,

(6) хетероциклил като моноциклени радикали и кондензирани полициклени радикали, като радикалите съдържат общо от 5 до 14 атома в пръстена и общо 1 до 4 хетероатома в пръстена, независимо избрани от кислород, азот и сяра и отделните пръстени на тези радикали могат да бъдат независимо наситени, частично ненаситени или ароматни, при условие, че когато X е CH₂, Z е H или е избран от групите (4) и (6),

където, когато Z съдържа един или повече пръстени, всеки от тези пръстени може независимо да носи 0 до 4 заместителя, независимо избрани от халоген, хидрокси, циано, нитро, оксо, тиоксо, аминосулфонил, фенил, фенокси, фенилтио, халофенилтио, бензил, бензилокси, (C₁-C₁₀)алкил, (C₁-C₁₀)алкокси, (C₁-C₁₀)алкоксикарбонил, (C₁-C₁₀)алкилтио, (C₁-C₁₀)алкиламино, (C₁-C₁₀)алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₁₀)-алкиламино, ди(C₁-C₁₀)алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₁₀)-алкиламино(C₁-C₁₀)алкокси, (C₁-C₃)перфлуоралкил, (C₁-C₃)перфлуоралкокси, (C₁-C₁₀)ацил, (C₁-C₁₀)ацилокси, (C₁-C₁₀)ацилокси(C₁-C₁₀)алкил и пиролидинил

и техни фармацевтично поносими соли.

2. Съединение съгласно претенция 1 и негови фармацевтично поносими соли, при което

X е CH₂, CO или SO₂,

Y е директна връзка, NH, (C₁-C₁₀)алкилен и (C₂-C₁₀)алкенилен, всеки от които може да бъде заместен с фенил,

при условие, че когато X е CH_2 , Y е директна връзка,

Z е избран от групите:

(1) H ,

(2) $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкилтио,

(3) $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкиламино, ди $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкиламино,
 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкиламино,

при условие, че Y не е NH

(4) незаместен винил, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -
циклоалкил, $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ циклоалкенил,

(5) $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилокси,

(6) хетероциклил, избран от групата пет- или
шестчленни хетероциклени радикали, които могат да бъдат
наситени, частично ненаситени или ароматни и техни
кондензирани бензопроизводни, където радикалите могат да
съдържат общо от 1 до 3 хетероатома в пръстена,
независимо избрани от кислород, азот и сяра, при условие,
че ако X е CH_2 , Z е избран от групите (4) и (6),

където, когато Z съдържа един или повече пръстени,
всеки от тези пръстени независимо може да носи 0 до 3
заместителя, независимо избрани от халоген, хидрокси,
нитро, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, ди $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -
алкиламинокарбонил, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ перфлуороалкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ ацил
и $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ ацилокси.

3. Съединение съгласно претенция 2 и негови
фармацевтично поносими соли, при което

X е метилен, Y е директна връзка и Z е $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкил и $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ циклоалкенил, всеки от които може
да носи 0 до 3 от посочените независими заместители.

4. Съединение съгласно претенция 2 и негови

фармацевтично поносими соли, **при което**

X е метилен или CO, **Y** е директна връзка и **Z** е хетероциклил като тиофенил, пиролидинил, пиролил, фуранил, тиазолил, изоксазолил, имидазолил, 1,2,4-триазолил, пиридил, пиримидинил и техни кондензирани бицикло(орто)бензопроизводни, всеки от които може да носи 0-3 от посочените независими заместители.

5. Съединение съгласно претенция 2 и негови фармацевтично поносими соли, **при което**

X е CH₂ или CO,

Y е директна връзка,

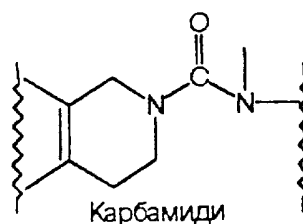
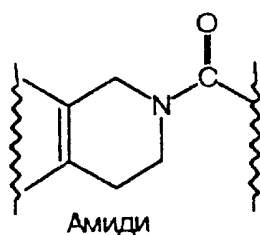
Z е H, незаместен винил, фенил,

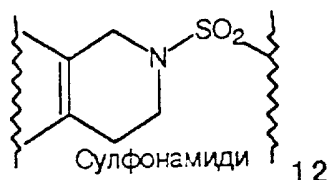
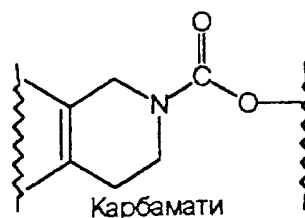
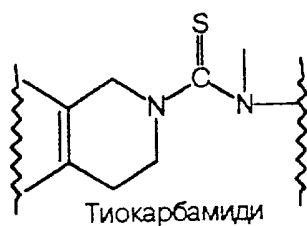
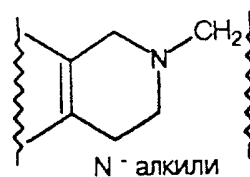
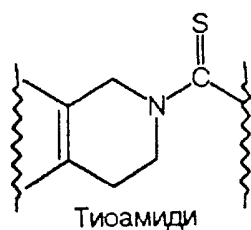
имидазолил, тиазолил, тиофенил, 1,2,4-триазолил, пиридинил и пиримидинил.

6. Съединение съгласно претенция 5, **при което X е CO.**

7. Съединение съгласно претенция 5, **при което X е CH₂.**

8. Съединение съгласно претенция 1, **при което свързващата група образувана от азотния атом на 1,2,3,4-тетрахидроизохинолиновия пръстен показан на формула I заедно с групата -XYZ, която свързва XYZ частта с този азотен атом от пръстена е:**





12

9. Съединение съгласно претенция 8, при което свързващата група е амид.

10. Съединение съгласно претенция 9, което е избрано от групата:

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-фенилацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-феноксиацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-пентаноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-циклобутанкаронил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[(2-тиофен-2-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-бутирил -1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-етоксиацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
{2-[(4-флуорофенил)ацетил]-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-
6-ил}амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-метилбутирил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-бут-3-еноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-метоксиацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-етилтиоацетил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(6-диетилкарбамоилциклохекс-3-енкарбонил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(циклопент-1-енилацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-
6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-хекс-3-еноил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(тетрахидрофуран-3-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(тиофен-3-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-

ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(пиридин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

11. Съединение съгласно претенция 8, при което
свързващата група е карбамид.

12. Съединение съгласно претенция 11, което е
избрано от групата:

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина
фениламид

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина
хексиламид

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина
бензиламид

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина
[(R)-1-фенилетил]амид

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-
3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина
пиридин-2-иламид.

13. Съединение съгласно претенция 8, при което
свързващата група е сулфонамид.

14. Съединение съгласно претенция 13, което
е избрано от групата:

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(пропан-2-сулфонил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-диметилсулфамойл-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2-трифлуорометокси-бензенсулфонил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид.

15. Съединение съгласно претенция 8, **при което**
свързващата група е тиокарбамид.

16. Съединение съгласно претенция 15,
което е 4' - трифлуорометилбифенил-
2-карбоксилна киселина (2-циклопропилтиокарбамоил-
1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид.

17. Съединение съгласно претенция 8,
при което свързващата група е N-алкил. щата група е N-алкил.

18. Съединение съгласно претенция 17, **което**
е избрано от :

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2,6,6-триметилциклохекс-2-енилметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2,4-дихлоробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1,5a,6,9,9a,9b-хексахидро-4H-дibenзофуран-4a-илметил)-
1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-тиофен-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1H-пирол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-фуран-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

5-{6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-
карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-илметил}-
фуран-2-илметилов естер на оцетната киселина

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-тиофен-3-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(2,5-диметокситетрахидрофуран-3-илметил)-1,2,3,4-
тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-бензил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-пиридин-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-хинолин-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-хлоробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-пиримидин-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-

ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(3-нитробензил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1H-имидазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-
6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1-метилпирол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-
6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1H-бензоимидазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
(2-тиазол-2-илметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-
ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1-метилимидазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[2-(1H-[1,2,4]триазол-3-илметил)-1,2,3,4-тетрахидро-
изохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина
[(2-алил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид.

19. Съединение съгласно претенция 8 , **при което**
свързващата група е карбамат.

20. Съединение съгласно претенция
19, **което е 6 - [(4' - трифлуорометил -**
бифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-

карбоксилна киселина трет-бутилов естер.

21. Съединение съгласно претенция 8, при което свързващата група е тиаамид.

22. Съединение съгласно претенция 8, което е избрано от:

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина [2-(тиофен-2-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

6-[(4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина ([R]-1-фенилетил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина (2-пиридин-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина [2-(1H-имидазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина (2-тиазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид и

4'-трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина [2-(1H-[1,2,4]триазол-3-илметил)-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-6-ил]амид.

23. Съединение съгласно претенция

22, което е 4' - трифлуорометил-бифенил-2-карбоксилна киселина [2-(тиофен-2-илацетил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид.

24. Съединение съгласно претенция

22, което е 6 - [(4'-трифлуорометил-

бифенил-2-карбонил)амино]-3,4-дихидро-1H-изохинолин-2-карбоксилна киселина (1-фенилетил)амид.

25. Съединение съгласно претенция 22,
което е 4' - трифлуорометил -
бифенил-2-карбоксилна киселина (2-пиридин-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид.

26. Съединение съгласно претенция
22 , което е 4' - трифлуорометил - -трифлуорометил-
бифенил-2-карбоксилна киселина [2-(1H-имидазол-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил]амид.

27. Съединение съгласно претенция
22 , което е 4' - трифлуорометил -
бифенил-2-карбоксилна киселина (2-тиазолил-2-илметил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид.

28. Съединение съгласно претенция
22 , което е 4' - трифлуорометил -
бифенил-2-карбоксилна киселина [2-(1H-[1,2,4]триазол-3-илметил)-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-6-ил]амид.

29. Фармацевтичен състав характеризиращ се с това, че съдържа съединение с формула I, както е дефинирано в претенция 1, и фармацевтично поносим носител.

30. Фармацевтичен състав съгласно претенция 29, характеризиращ се с това, че съдържа допълнително липидпонижаващи средства.

31. Метод за лечение на състояния като атеросклероза, панкреатити, затлъстяване, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хиперлипидемия и диабет, характеризиращ се с това, че на

бозайника, нуждаещ се от такова лечение, се прилага съединение с формула I, както са дефинирани в претенция 1 в количество, достатъчно да намали секрецията на аполипопротеин В.

32. Метод съгласно претенция 31, характеризиращ се с това, че състоянието е атеросклероза, панкреатит, затлъстяване или диабет.

33. Метод съгласно претенция 32, характеризиращ се с това, че състоянието е атеросклероза.

34. Метод за намаляване на АроВ секрецията у бозайници, характеризиращ се с това, че на бозайника се прилага съединение с формула I, както са дефинирани в претенция 1, в количество, намаляващо АроВ секрецията.

35. Съединение, избрано от:

4'-флуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид,

4'-флуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
[3-(2-хидроксиетил)-4-хидроксиметилфенил]амид,

2-(2-хидроксиметил-5-нитрофенил)етанол,

6-нитро-3,4-дихидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилна
киселина трет-бутилов естер,

2-(5-амино-2-хидроксиметилфенил)етанол.

36. Съединение съгласно претенция 35, което е
избрано от

4'-флуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина
(1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-6-ил)амид,

4'-флуорометилбифенил-2-карбоксилна киселина [3-
(2-хидроксиетил)-4-хидроксиметилфенил]амид.