



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07C 215/56	(2006.01)	A61K 31/33	(2006.01)
C07C 217/70	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)
C07C 217/86	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)
C07C 229/60	(2006.01)	A61P 11/08	(2006.01)
C07C 311/44	(2006.01)		
C07D 239/42	(2006.01)		
C07D 239/46	(2006.01)		
C07D 413/10	(2006.01)		
A61K 31/136	(2006.01)		
A61K 31/145	(2006.01)		

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004117887/04, 12.11.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.11.2002(30) Конвенционный приоритет:
13.11.2001 (п.12) US 60/338,194
28.12.2001 (пп.1-11, 13-22) US 60/343,771

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2005

(45) Опубликовано: 10.05.2007 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: SU 1628854 A3, 15.02.1991. WO 01/42193 A1, 14.06.2001. US 4894219 A, 16.01.1990. WO 96/64035 A1, 16.12.1999. NELSON H.S. et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. J. Allergy Clin. Immunol. Vol.106, №6, 2000, p.1088-1095. (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
15.06.2004(86) Заявка РСТ:
US 02/36237 (12.11.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 03/042164 (22.05.2003)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

МОРАН Эдмунд Дж. (US),
ДЖЕЙКОБСЕН Джон Р. (US),
ЛИДБЕТТЕР Майкл Р. (US),
НОДУЭЛЛ Мэттью Б. (CA),
ТРЕПП Син Дж. (US),
ЭГГЕН Джэмс (US),
ЧЕРЧ Тимоти Дж. (US)

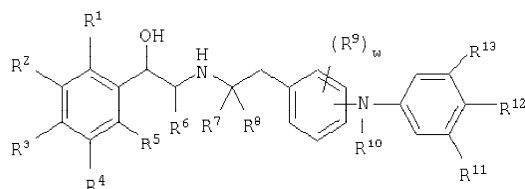
(73) Патентообладатель(и):
ТЕРЕВАНС, ИНК. (US)

(54) АРИЛАНИЛИНОВЫЕ АГОНИСТЫ β_2 АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБ МОДУЛЯЦИИ β_2
АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их фармацевтически приемлемым солям, или сольватам, или стереоизомерам, обладающим свойствами агонизирования β_2

адренергических рецепторов, к фармацевтической композиции на их основе, к применению заявляемых соединений в производстве лекарственного средства и к способу модуляции β_2 адренергических рецепторов.



(I) ,

где каждый из R^1 - R^5 независимо выбран из группы, включающей водород, C_1 - C_4 алкил и R^a , где алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из R^b ; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием группы $-NR^dC(=O)C(R^d)=C(R^d)-$; R^6 , R^7 , R^8 представляют собой водород; R^9 представляет собой C_{1-4} алкил; R^{10} представляет собой водород или C_{1-4} алкил; каждый R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, включающей водород, C_{1-4} алкил, винил, циклогексил, фенил, галоген, $-CO_2R^d$, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, $-N(NR^dR^e)R^d$ или

$-S(O)_2NR^dR^e$, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, включающий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, S и O, 9-членный бициклический гетероарил, включающий N в качестве гетероатома, и 5-членный гетероцикл, включающий N в качестве гетероатома; или R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, включающее O в качестве гетероатома; где для R^{11} - R^{13} каждый фенил или гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^c ; и каждый гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из R^b и R^c ; алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из R^b ; и винил необязательно замещен заместителем, выбранным из R^m ; w равно 0, 1, 2, 3 или 4. Значения R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^m , m указаны в формуле изобретения. 4 н. и 18 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, chapter 10, pp. 199-216, chapter 39, pp. 939-949.

HUSBY S. ET AL, Effect of a Single Graded Dose of Terbutaline Tablets in Patients with Chronic Bronchitis and Bronchoconstriction.Scand. J. resp. Dis., 1978, vol. 59, pp. 277-282.

MAHLER D.A. ET AL, Efficacy of Salmeterol Xinafoate in the Treatment of COPD. Chest, 1999, Vol. 115, № 4, pp. 957-965.

SEMKOVA I. ET AL, Clenbuterol protects mouse cerebral cortex and rat hippocampus from ischemic damage and attenuates glutamate neurotoxicity in cultured hippocampal neuros by induction of NCF. Brain Research, 1996, № 717, pp.44-54.

SHINKAI N. ET AL, Tocolytic Effects of a Long-acting β_2 -acting β_2 -Adrenoceptor Agonist, Formoterol, in Rats. J. Pharm. Pharmacol., 2000, vol. 52, pp.1417-1423.

BOYLE J.G., Beta-Adrenergic Agonists. Clinical Obstetrics and Gynecology, 1995, vol.38, № 4, pp.688-696.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

<i>C07C 215/56</i>	(2006.01)	<i>A61K 31/33</i>	(2006.01)
<i>C07C 217/70</i>	(2006.01)	<i>A61P 11/00</i>	(2006.01)
<i>C07C 217/86</i>	(2006.01)	<i>A61P 11/06</i>	(2006.01)
<i>C07C 229/60</i>	(2006.01)	<i>A61P 11/08</i>	(2006.01)
<i>C07C 311/44</i>	(2006.01)		
<i>C07D 239/42</i>	(2006.01)		
<i>C07D 239/46</i>	(2006.01)		
<i>C07D 413/10</i>	(2006.01)		
<i>A61K 31/136</i>	(2006.01)		
<i>A61K 31/145</i>	(2006.01)		

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2004117887/04, 12.11.2002

(24) Effective date for property rights: 12.11.2002

(30) Priority:

13.11.2001 (n.12) US 60/338,194

28.12.2001 (cl.1-11, 13-22) US 60/343,771

(43) Application published: 20.04.2005

(45) Date of publication: 10.05.2007 Bull. 13

(85) Commencement of national phase: 15.06.2004

(86) PCT application:

US 02/36237 (12.11.2002)

(87) PCT publication:

WO 03/042164 (22.05.2003)

Mail address:

129010, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517

(72) Inventor(s):

MORAN Ehdmond Dzh. (US),
DZheJKOBSEN Dzhon R. (US),
LIDBETTER Majkl R. (US),
NODUEhLL Mehtt'ju B. (CA),
TREhPP Sin Dzh. (US),
EhGGEN Dzhems (US),
ChERCh Timoti Dzh. (US)

(73) Proprietor(s):

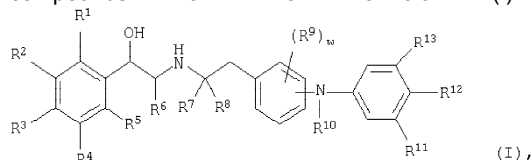
TEREVANS, INK. (US)

(54) ARYLANILINE AGONISTS OF β_2 -ADRENERGIC RECEPTORS, THEIR USING,
PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF AND METHOD FOR MODULATION
OF β_2 -ADRENERGIC RECEPTORS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to novel compounds of the formula (I):



their pharmaceutically acceptable salts or solvates, or stereoisomers possessing properties of agonists of β_2 -adrenoreceptors, to pharmaceutical composition based on thereof, using the claimed compounds in manufacturing a medicinal agent, and to a method for modulation of β_2 -adrenergic receptors. In the formula (I) each among R^1 - R^5 is chosen independently from group comprising hydrogen atom, (C_1-C_4) -alkyl and R^a

wherein alkyl is substituted optionally with substituted chosen from R^b ; or R^4 and R^5 are combined to form group of the formula: $-NR^dC(=O)C(R^d)=C(R^d)-$; R^6 , R^7 and R^8 represent hydrogen atom; R^9 represents (C_1-C_4) -alkyl; R^{10} represents hydrogen atom or (C_1-C_4) -alkyl; each among R^{11} , R^{12} and R^{13} is chosen independently from group including hydrogen atom, (C_1-C_4) -alkyl, vinyl, cyclohexyl, phenyl, halogen atom, $-CO_2R^d$, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, $-N(NR^dR^e)R^d$ or $-S(O)_2NR^dR^e$, 5-6-membered monocyclic heteroaryl comprising 1 or 2 heteroatoms chosen from nitrogen (N), sulfur (S) atoms, 9-membered bicyclic heteroaryl comprising N as a heteroatom and 5-membered heterocycle comprising N as a heteroatom; or R^{11} and R^{12} in common with atoms to which they are bound form 6- or 7-membered

heterocyclic ring comprising oxygen (O) atom as a heteroatom and wherein for R¹¹-R¹³ each phenyl or heteroaryl is substituted optionally with 1 or 2 substitutes chosen independently from R^c, and each heterocyclyl is substituted optionally with 1 or 2 substitutes chosen from R^b and R^c; alkyl is substituted optionally with substitute chosen from R^b,

and vinyl is substituted optionally with substitute chosen from R^m; w = 0, 1, 2, 3 or 4. Values R^a, R^b, R^c, R^d, R^m and m are given in the invention claim.

EFFECT: improved method for modulation, valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical composition.

22 cl, 225 ex

R U 2 2 9 8 5 4 5 C 2

R U 2 2 9 8 5 4 5 C 2

Данное изобретение касается новых агонистов β_2 адренергических рецепторов. Данное изобретение касается также фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, способов применения таких соединений для лечения заболеваний, связанных с активностью β_2 адренергических рецепторов, и способов и промежуточных продуктов, полезных для получения таких соединений.

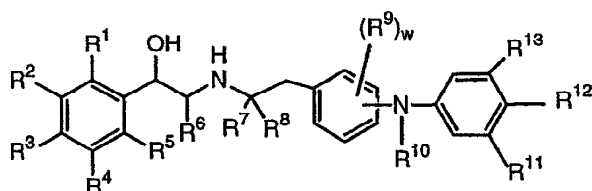
Агонисты β_2 адренергических рецепторов признаны в качестве эффективных лекарств для лечения легочных заболеваний, таких как астма и хроническое обструктивное легочное заболевание (включая хронический бронхит и эмфизему).

Агонисты β_2 адренергических рецепторов пригодны также для лечения в случае преждевременных родов и потенциально полезны для лечения неврологических нарушений и сердечных нарушений. Несмотря на успех, достигнутый с определенными агонистами β_2 адренергических рецепторов, современные агенты обладают меньшей, чем желательно, эффективностью, селективностью, быстроедействием и/или продолжительностью действия. Таким образом, существует потребность в дополнительных агонистах β_2 адренергических рецепторов, имеющих улучшенные свойства.

Предпочтительные агенты могут обладать среди прочих свойств повышенной продолжительностью действия, эффективностью, селективностью и/или быстроедействием.

Краткое содержание изобретения

Данное изобретение касается новых соединений, которые обладают агонистической активностью относительно β_2 адренергических рецепторов. Таким образом, данное изобретение касается соединений формулы (I):



(I)

где каждый из R^1 - R^5 независимо выбран из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил и R^a ;

или R^1 и R^2 , R^2 и R^3 , R^3 и R^4 или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием группы, выбранной из группы, включающей $-C(R^d)=C(R^d)C(=O)NR^d$ -, $-CR^dR^d-CR^dR^d-C(=O)NR^d$ -, $-NR^dC(=O)C(R^d)=C(R^d)$ -, $-NR^dC(=O)CR^dR^d-CR^dR^d$ -, $-NR^dC(=O)S$ -, $-SC(=O)NR^d$ -, $-(CR^dR^d)_p$ -, $-S(CR^dR^d)_q$ -, $-(CR^dR^d)_qS$ -, $-S(CR^dR^d)_rO$ -, $-O(CR^dR^d)_rS$ - и $-NHC(R^j)=C(R^k)$ -;

R^6 представляет собой водород, алкил или алкокси;

R^7 представляет собой водород или алкил;

R^8 представляет собой водород или алкил; или R^8 вместе с R^9 представляет собой $-CH_2$ - или $-CH_2CH_2$ -;

R^9 независимо выбран из группы, включающей алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил и R^a , или R^9 вместе с R^8 представляет собой $-CH_2$ - или $-CH_2CH_2$ -;

R^{10} представляет собой водород или алкил;

R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-NO_2$, галоген, $-NR^dR^e$, $-C(=O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-OC(=O)R^d$, $-CN$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)OR^e$, $-NR^dC(=O)NR^dR^e$, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, $-NR^d-NR^d-C(=O)R^d$, $-NR^d-N=CR^dR^d$, $-N(NR^dR^e)R^d$ или $-S(O)_2NR^dR^e$;

или R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо, которое может быть необязательно замещено 1, 2, 3

или 4 R^c;

или R¹¹ и R¹² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо;

где для R¹-R⁶, R⁹ и R¹¹-R¹³ каждый алкил, алкенил и алкинил необязательно замещен R^m, или одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, независимо выбранными из R^b; для R¹-R⁶, R⁹ и R¹¹-R¹³ каждый арил и гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^c; и

для R¹-R⁶, R⁹ и R¹¹-R¹³ каждый циклоалкил и гетероциклическое кольцо необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^b и R^c;

каждый R^a независимо является -OR^d, -NO₂, галогеном, -S(O)_mR^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)_mNR^dR^e, -NR^dR^e, -O(CR^fR^g)_nNR^dR^e, -C(=O)R^d, -CO₂R^d, -CO₂(CR^fR^g)_nCONR^dR^e, -OC(=O)R^d, -CN, -C(=O)NR^dR^e, -NR^dC(=O)R^e, -OC(=O)NR^dR^e, -NR^dC(=O)OR^e, -NR^dC(=O)NR^dR^e, -CR^d(=N-OR^e), -CF₃ или -OCF₃;

каждый R^b независимо является R^a, оксо или =N-OR^c;

каждый R^c независимо представляет собой R^a, алкил, алкенил или алкинил; где каждый алкил, алкенил и алкинил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^b;

каждый R^d и R^e независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, независимо выбранными из R^h; или R^d и R^e вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, имеющее от 5 до 7 кольцевых атомов, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

каждый R^f и R^g независимо представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил; где каждый алкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^h; или R^f и R^g вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо, имеющее от 5 до 7 кольцевых атомов, причем указанное кольцо необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота;

каждый R^h независимо представляет собой галоген, C₁₋₈алкил, C₁₋₈алкокси, -S-C₁₋₈алкил, арил, (арил)-C₁₋₆алкил, (арил)-C₁₋₈алкокси, гетероарил, (гетероарил)-C₁₋₆алкил, (гетероарил)-C₁₋₈алкокси, гидроксид, амина, -NHC₁₋₆алкил, -N(C₁₋₆алкил)₂, -OC(=O)C₁₋₆алкил, -C(=O)C₁₋₆алкил, -C(=O)OC₁₋₆алкил, -NHC(=O)C₁₋₆алкил, -C(=O)NHC₁₋₆алкил, карбокси, нитро, -CN или -CF₃;

R^j и R^k вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 R^c;

каждый R^m независимо представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, где каждый арил или гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из R^c, и где каждый циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из R^b;

m равно 0, 1 или 2;

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

p равно 3, 4 или 5;

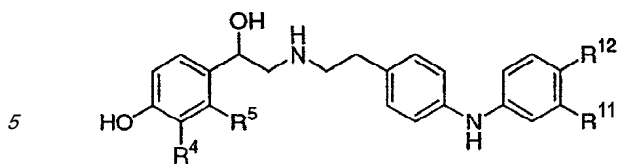
q равно 2, 3 или 4;

r равно 1, 2 или 3;

w равно 0, 1, 2, 3 или 4;

или их фармацевтически приемлемых солей, или сольватов, или стереоизомеров.

Данное изобретение касается также соединений формулы (II):



(II)

где R⁴ представляет собой -CH₂OH или -NHCHO и R⁵ представляет собой водород; или R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют собой -NHC(=O)CH=CH-;

R¹¹ представляет собой фенил или гетероарил, где каждый фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, -OR^d, -CN, -NO₂, -SO₂R^d, -C(=O)R^d, -C(=O)NR^dR^e и C₁₋₃алкила, где C₁₋₃алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из карбокси, гидроксид и амино, и каждый R^d и R^e независимо обозначает водород или C₁₋₃алкил; и где каждый гетероарил необязательно замещен 1 или 2 C₁₋₃алкильными заместителями; и

R¹² представляет собой водород или -OC₁₋₆алкил;

или их фармацевтически приемлемых солей, или сольватов, или стереоизомеров.

Данное изобретение касается также фармацевтической композиции, содержащей соединение данного изобретения и фармацевтически приемлемый носитель.

Данное изобретение касается также способа лечения заболевания или состояния, связанного с активностью β₂ адренергических рецепторов (например, легочного заболевания, такого как астма или хроническое обструктивное легочное заболевание, преждевременные роды, неврологическое нарушение, сердечное нарушение или воспаление), у млекопитающих, включающего введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения данного изобретения.

Данное изобретение касается также способа лечения заболевания или состояния, связанного с активностью β₂ адренергического рецептора (например, легочного заболевания, такого как астма или хроническое обструктивное легочное заболевание, преждевременные роды, неврологическое нарушение, сердечное нарушение или воспаление), у млекопитающих, включающего введение млекопитающему терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции данного изобретения.

Данное изобретение касается также способа модуляции β₂ адренергического рецептора, причем указанный способ включает стимуляцию β₂ адренергического рецептора при помощи модулирующего количества соединения данного изобретения.

Отдельный и отличный аспект данного изобретения также касается синтетических способов и новых промежуточных продуктов, включая описанные здесь соединения формул (III), (IV) и (VII), которые полезны для получения соединений данного изобретения.

Данное изобретение касается также соединения данного изобретения, которое описано здесь для применения при лекарственной терапии, а также применения соединения данного изобретения в производстве препарата или лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с активностью β₂ адренергических рецепторов (например, легочного заболевания, такого как астма или хроническое обструктивное легочное заболевание, преждевременные роды, неврологическое нарушение, сердечное нарушение или воспаление), у млекопитающих.

При описании соединений, композиций и способов данного изобретения следующие термины имеют следующие значения, если не указано по-другому.

Термин "алкил" относится к одновалентной насыщенную углеводородной группе, которая может быть линейной, или разветвленной, или их комбинацией. Такие алкильные группы предпочтительно содержат от 1 до 20 атомов углерода; более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода; еще более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Типичные алкильные группы включают, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-

бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил и подобные.

Термин "алкенил" относится к одновалентной ненасыщенной углеводородной группе, содержащей, по меньшей мере, одну двойную связь углерод-углерод, обычно 1 или 2
 5 двойных связи углерод-углерод, которая может быть линейной, или разветвленной, или их комбинацией. Такие алкенильные группы предпочтительно содержат от 2 до 20 атомов углерода; более предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода; еще более предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода. Типичные алкенильные группы включают, например, винил, аллил, изопропенил, бут-2-енил, н-пент-2-енил, н-гекс-2-енил, н-гепт-2-енил, н-окт-2-
 10 енил, н-нон-2-енил, н-дек-4-енил, н-дек-2,4-диенил и подобные.

Термин "алкинил" относится к одновалентной ненасыщенной углеводородной группе, содержащей, по меньшей мере, одну тройную связь углерод-углерод, обычно 1 тройную связь углерод-углерод, которая может быть линейной, или разветвленной, или их комбинацией. Такие алкинильные группы предпочтительно содержат от 2 до 20 атомов
 15 углерода; более предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода; еще более предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода. Типичные алкинильные группы включают, например, этинил, пропаргил, бут-2-инил и подобные.

Термин "алкокси" относится к группе формулы -OR, где R обозначает алкильную группу, которая определена выше. Типичные алкоксигруппы включают, например, метокси, этокси,
 20 н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и подобные.

Термин "циклоалкил" относится к одновалентной насыщенной карбоциклической группе, которая может быть моноциклической или многоциклической. Каждое кольцо таких циклоалкильных групп предпочтительно содержит от 3 до 10 атомов углерода. Данный
 25 термин включает также циклоалкильные группы, конденсированные с арильной или гетероарильной группой, причем точка присоединения находится в неароматической (циклоалкильной) части данной группы. Типичные циклоалкильные группы включают, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1,2,3,4-тетрогидронафт-2-ил, декагидронафтил, индан-1-ил, адамантил, норборнил и
 30 подобные.

Термин "арил" относится к одновалентной карбоциклической группе, которая может быть моноциклической или многоциклической (например, конденсированной), где, по меньшей мере, одно кольцо является ароматическим. Такие арильные группы предпочтительно содержат от 6 до 20 атомов углерода; более предпочтительно от 6 до 10 атомов
 35 углерода. Данный термин включает многоциклические карбоциклические системы колец, где одно или более колец не являются ароматическими, при условии, что точка присоединения находится в ароматическом кольце. Типичные арильные группы включают, например, фенил, нафтил, азуленил, индан-5-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафт-6-ил и подобные.

Термин "гетероарил" относится к одновалентной ароматической группе, которая
 40 содержит, по меньшей мере, один гетероатом, предпочтительно от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, S и O, и которая может быть моноциклической или многоциклической (например, конденсированной). Такие гетероарильные группы предпочтительно содержат от 5 до 20 атомов; более предпочтительно от 5 до 10 атомов. Данный термин включает также гетероарильные группы, конденсированные с циклоалкильной или арильной группой,
 45 причем точка присоединения находится в ароматической (гетероарильной) части группы. Типичные гетероарильные группы включают, например, пирролил, изоксазол, изотиазол, пиразол, пиридил (или пиридинил, что эквивалентно), оксазол, оксадиазол, тиадиазол, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, фуранил, триазинил, тиенил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил, бензоксазол, бензотиазол, бензимидазол, бензофуранил, бензотиофенил, хинолил, индолил, изохинолил и
 50 подобные.

Термин "гетероциклил" или "гетероциклическое кольцо" относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической неароматической группе, которая может быть

моноциклической или многоциклической (например, конденсированной или связанной мостиком) и которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом, предпочтительно от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N(X), S и O, где X независимо обозначает водород или алкил. Такие гетероциклические группы предпочтительно содержат от 3 до 20 атомов;

- 5 более предпочтительно от 3 до 10 атомов. Данный термин включает также такие гетероциклические группы, конденсированные с одной или более циклоалкильной, арильной или гетероарильной группой. Точка присоединения гетероциклической группы может представлять собой любой атом углерода или азота в гетероциклической, циклоалкильной, арильной или гетероарильной части данной группы. Типичные
- 10 гетероциклические группы включают, например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, морфолинил, индолин-3-ил, 2-имидазолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил, хинуклидинил, 2-оксобензопиран и подобные.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин "оксо" относится к группе формулы =O.

- 15 Выражение "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, достаточному для осуществления лечения при введении нуждающемуся в лечении пациенту.

Используемый здесь термин "лечение" относится к лечению заболевания или медицинского состояния у пациента, такого как млекопитающее (в частности, человек), и

20 включает:

(a) предупреждение случаев заболевания или медицинского состояния, то есть профилактическое лечение пациента;

(b) снижение интенсивности заболевания или медицинского состояния, то есть устранение или вызов обратного развития заболевания или медицинского состояния у

25 пациента;

(c) подавление заболевания или медицинского состояния, то есть замедление или задержка развития заболевания или медицинского состояния у пациента; или

(d) облегчение симптомов заболевания или медицинского состояния у пациента.

- Выражение "заболевание или состояние, связанное с активностью β_2 адренергических
- 30 рецепторов" включает все болезненные состояния и/или состояния, которые, как признано в настоящее время или будет обнаружено в будущем, связаны с активностью β_2 адренергических рецепторов. Такие болезненные состояния включают, но не ограничены этим, бронхостенозные или легочные заболевания, такие как астма и хроническое обструктивное легочное заболевание (включая хронический бронхит и
- 35 эмфизему), а также неврологические нарушения и сердечные нарушения. Известно также, что активность β_2 адренергических рецепторов связана с преждевременными родами (см., например, патент США № 5872126) и некоторыми типами воспаления (см., например, WO 99/30703 и патент США № 5290815).

- Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, полученной из
- 40 основания или кислоты, которые приемлемы для введения пациенту, такому как млекопитающее. Такие соли могут быть производными фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот.

- Соли, производные фармацевтически приемлемых кислот, включают производные
- 45 уксусной, бензолсульфоновой, бензойной, камфосульфоновой, лимонной, этансульфоновой, фумаровой, глюконовой, глутаминовой, бромистоводородной, соляной, молочной, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, слизиной, азотной, пантотеновой, фосфорной, янтарной, серной, винной, пара-толуолсульфоновой, ксинафоевой (1-гидрокси-2-нафтойной) кислоты и подобные. Особо предпочтительны соли,
- 50 производные фумаровой, бромистоводородной, соляной, уксусной, серной, фосфорной, метансульфоновой, пара-толуолсульфоновой, ксинафоевой, винной, лимонной, молочной, малеиновой, янтарной и бензойной кислот.

Соли, производные фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают

соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа трехвалентного, железа двухвалентного, лития, магния, марганца трехвалентного, марганца двухвалентного, калия, натрия, цинка и подобные. Особо предпочтительны соли аммония, кальция, магния, калия и натрия.

Соли, производные фармацевтически приемлемых органических оснований, включают

- 5 соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, циклических аминов, встречающихся в природе аминов и подобные, такие как соли аргинина, бетаина, кофеина, холина, N,N'-дибензилэтилендиамина, диэтиламина, 2-диэтиламиноэтанола, 2-диметиламиноэтанола, этаноламина, этилендиамина, N-этилморфолина, N-этилпиперидина, глюкамина, глюкозамина, гистидина, гидрабамина, изопропиламина, 10 лизина, метилглюкамина, морфолина, пиперазина, пиперидина, полиаминных смол, прокаина, пуринов, теобромина, триэтиламина, триметиламина, трипропиламина, трометамина и подобных.

- Термин "сольват" относится к комплексу или агрегату, образованному одной или более молекулами растворенного вещества, а именно соединения данного изобретения или его 15 фармацевтически приемлемой соли, и одной или более молекулами растворителя. Такие сольваты обычно являются твердыми кристаллическими веществами, имеющими по существу фиксированное молярное соотношение растворенного вещества и растворителя. Типичные растворители включают, например, воду, метанол, этанол, изопропанол, уксусную кислоту и подобные. Если растворителем является вода, то получаемые 20 сольваты являются гидратами.

- Выражение "уходящая группа" относится к функциональной группе или атому, который можно заменить другой функциональной группой или атомом в реакции замещения, такой как реакция нуклеофильного замещения. Например, типичные уходящие группы включают 25 хлор, бром и йод; сульфоновые эфирные группы, такие как мезилат, тозилат, брозилат, нозилат и подобные; и ацилокси-группы, такие как ацетокси, трифторацетокси и подобные.

- Выражение "аминозащитная группа" относится к защитной группе, подходящей для предотвращения нежелательных взаимодействий по азоту аминогруппы. Типичные 30 аминозащитные группы включают, но не ограничены этим, формил; ацильные группы, например, алканоильные группы, такие как ацетил; алкоксикарбонильные группы, такие как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонильные группы, такие как бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc); арилметильные группы, такие как бензил (Bn), тритил (Tr) и 1,1-ди-(4'-метоксифенил)метил; силильные группы, такие как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS), и подобные.

- Выражение "гидроксизащитная группа" относится к защитной группе, подходящей для 35 предотвращения нежелательных взаимодействий по гидроксильной группе. Типичные гидроксизащитные группы включают, но не ограничены этим, алкильные группы, такие как метил, этил, трет-бутил; ацильные группы, например, алканоильные группы, такие как ацетил; арилметильные группы, такие как бензил (Bn), пара-метоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (бензгидрил, DPM); силильные группы, такие как 40 триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS), и подобные.

Перечисленные ниже специфические и предпочтительные значения для радикалов, заместителей и диапазонов приведены только для иллюстрации; они не исключают другие определенные значения или другие значения внутри определенных диапазонов для радикалов и заместителей.

- 45 Специфическим значением для R¹ является водород.
 Специфическим значением для R² является водород.
 Специфическим значением для R³ является гидроксигруппа.
 Специфическим значением для R⁴ является -CH₂OH или -NHCHO.
 50 Специфическим значением для R⁵ является водород.
 Специфическим значением для R⁴ вместе с R⁵ является -NHC(=O)CH=CH- или -SC(=O)NH-.

Специфическим значением для R⁶ является водород.

Специфическим значением для R^7 является водород.

Специфическим значением для R^8 является водород.

Специфическое значение для w равно 0.

Специфическое значение для w равно 1 или 2.

5 Специфическим значением для R^9 вместе с R^8 является $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Специфическим значением для R^{10} является водород.

Другим специфическим значением для R^{10} является алкил.

Специфическим значением для R^{11} является водород.

10 Другим специфическим значением для R^{11} является алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-\text{NO}_2$, галоген, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{CO}_2\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$, $-\text{NR}^d-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^d-\text{N}=\text{CR}^d\text{R}^d$, $-\text{N}(\text{NR}^d\text{R}^e)\text{R}^d$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$.

15 Другим специфическим значением для R^{11} является водород, алкил, гетероцикл, $-\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$.

Другим специфическим значением для R^{11} является гетероцикл, $-\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$.

Другим специфическим значением для R^{11} является $-\text{OR}^d$.

20 Другим специфическим значением для R^{11} является $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$.

Другим специфическим значением для R^{12} является водород.

Другим специфическим значением для R^{12} является алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-\text{NO}_2$, галоген, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{CO}_2\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$, $-\text{NR}^d-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^d-\text{N}=\text{CR}^d\text{R}^d$, $-\text{N}(\text{NR}^d\text{R}^e)\text{R}^d$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$.

25 Другим специфическим значением для R^{12} является водород, алкил, гетероцикл, $-\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$.

Специфическим значением для R^{12} является

30 гетероцикл, $-\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$.

Другим специфическим значением для R^{12} является $-\text{OR}^d$.

Другим специфическим значением для R^{12} является $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$.

Другим специфическим значением для R^{12} является $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$.

Специфическим значением для R^{13} является водород.

35 Другим специфическим значением для R^{13} является алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-\text{NO}_2$, галоген, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{CO}_2\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$, $-\text{NR}^d-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^d-\text{N}=\text{CR}^d\text{R}^d$, $-\text{N}(\text{NR}^d\text{R}^e)\text{R}^d$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$.

40 Другим специфическим значением для R^{13} является водород, алкил, гетероцикл, $-\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$.

Другим специфическим значением для R^{13} является гетероцикл, $-\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$.

Специфическим значением для R^{13} является $-\text{OR}^d$.

45 Специфическим значением для R^{13} является $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^d$.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых каждый R^1 - R^4 независимо выбран из группы, включающей водород, фтор, хлор, amino, гидроксиль, N,N -диметиламинокарбонил, $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{NHCHO}$, и R^5 обозначает водород; или R^1 обозначает водород, R^2 обозначает водород, R^3 обозначает гидроксиль и R^4 и R^5 вместе являются $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{SC}(=\text{O})\text{NH}-$.

50 Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^1 обозначает водород, R^2 обозначает хлор, R^3 обозначает amino, R^4 обозначает хлор и R^5 обозначает водород.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^1 обозначает водород, R^2 обозначает N,N-диметиламинокарбонилокси, R^3 обозначает водород, R^4 обозначает N,N-диметиламинокарбонилокси и R^5 обозначает водород.

5 Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^1 обозначает водород, фтор, хлор, R^2 обозначает гидроксигруппу, R^3 обозначает водород, R^4 обозначает гидроксигруппу и R^5 обозначает водород.

10 Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^1 обозначает водород, R^2 обозначает водород, R^3 обозначает гидроксигруппу, R^4 обозначает водород и R^5 обозначает водород.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^1 обозначает водород, R^2 обозначает водород, R^3 обозначает гидроксигруппу, R^4 является $-CH_2OH$ и R^5 обозначает водород.

15 Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^1 обозначает водород, R^2 обозначает водород, R^3 обозначает гидроксигруппу, R^4 является $-NHCHO$ и R^5 обозначает водород.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^1 обозначает водород, R^2 обозначает водород, R^3 обозначает гидроксигруппу и R^4 и R^5 вместе являются $-NHC(=O)CH=CH-$.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^1 обозначает водород, R^2 обозначает водород, R^3 обозначает гидроксигруппу и R^4 и R^5 вместе являются $-SC(=O)NH-$.

25 Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} обозначает водород, R^{12} обозначает $-SR^d$, R^{13} обозначает водород и R^d является алкилом, арилом или гетероарилом.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} обозначает $-SR^d$, R^{12} обозначает водород, R^{13} обозначает водород и R^d является алкилом, арилом или гетероарилом.

30 Специфическим значением для R^d как части группы $-SR^d$ является алкил.

Другим специфическим значением для R^d как части группы $-SR^d$ является C_{1-6} алкил.

Другим специфическим значением для R^d как части группы $-SR^d$ является C_{1-3} алкил.

35 Другим более специфическим значением для R^d как части группы $-SR^d$ является арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидроксигруппы, амино, $-N(C_{1-6}алкил)_2$, нитро, $-CN$ и $-CF_3$.

Другим более специфическим значением для R^d как части группы $-SR^d$ является фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из фтора и C_{1-3} алкила.

40 Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} или R^{12} представляют собой метилтио, 2-метилфенилтио, 4-метил-2-пиримидилтио, 4-фторфенилтио или 4-метилфенилтио.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} обозначает водород или алкил, R^{12} является $-SO_2NR^dR^e$ и R^{13} обозначает водород.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} является $-SO_2NR^dR^e$, R^{12} обозначает водород или алкил и R^{13} обозначает водород.

50 Специфическим значением для R^d как части группы $-SO_2NR^dR^e$ является алкил, арил или гетероарил, и для R^e водород, алкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителями, независимо выбранными из R^h ; или R^d и R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой гетероциклическое кольцо, имеющее от 5

до 7 кольцевых атомов, причем данное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1 или 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота.

5 Специфическими значениями для R^d и R^e как части группы $-\text{SO}_2\text{NR}^d\text{R}^e$ независимо являются водород, алкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, арил или гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^h .

10 Специфическим значением для R^h как части группы $-\text{SO}_2\text{NR}^d\text{R}^e$ является галоген, C_{1-8} алкил, $-\text{C}_{1-8}$ алкокси, $-\text{S}-\text{C}_{1-8}$ алкил, арил, гидроксигруппа, амина, $-\text{NHC}_{1-6}$ алкил, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ алкил, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ алкил, карбокси, нитро, $-\text{CN}$ и $-\text{CF}_3$.

Другим специфическим значением для R^h в указанном выше контексте является галоген, C_{1-6} алкил, $-\text{C}_{1-6}$ алкокси или $-\text{CF}_3$.

15 Специфическим значением для R^d и R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены как части группы $-\text{SO}_2\text{NR}^d\text{R}^e$, является гетероциклическое кольцо, имеющее от 5 до 7 кольцевых атомов; причем данное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1 или 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы или азота.

20 Специфическим значением для R^d и R^e как части группы $-\text{SO}_2\text{NR}^d\text{R}^e$ независимо является алкил; причем каждый алкил необязательно замещен 1 или 2 алкоксигруппами заместителями.

Специфическим значением для R^d или R^e как части группы $-\text{SO}_2\text{NR}^d\text{R}^e$ является фенил или нафтил, причем каждый фенил и нафтил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкокси или $-\text{CF}_3$.

25 Специфическим значением для R^d или R^e как части группы $-\text{SO}_2\text{NR}^d\text{R}^e$ является гетероарил; причем каждый гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкокси или $-\text{CF}_3$. Предпочтительным гетероарилом является пиридил, пиримидил или тиазолил.

30 Предпочтительную группу соединений представляют соединения, в которых R^{11} или R^{12} является $-\text{SO}_2\text{NR}^d\text{R}^e$, где R^d обозначает 4-гептил-6-метил-2-пиримидил, 5-метокси-2-пиримидил, 2-пиридил, фенил, 2,6-диметилфенил, 2-тиазолил, 2-трифторметилфенил или 3,5-дихлорфенил и R^e обозначает водород или этил.

35 Другую предпочтительную группу соединений представляют соединения данного изобретения, в которых R^{11} или R^{12} является $-\text{SO}_2\text{NR}^d\text{R}^e$, где R^d и R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой пиперидино или морфолино.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} обозначает водород или алкил; R^{12} является $-\text{SO}_2\text{R}^d$; и R^{13} обозначает водород.

40 Другую специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} является $-\text{SO}_2\text{R}^d$; R^{12} обозначает водород или алкил; и R^{13} обозначает водород.

Специфическим значением для R^d как части группы $-\text{SO}_2\text{R}^d$ является алкил, арил или гетероарил.

45 Специфическим значением для R^d как части группы $-\text{SO}_2\text{R}^d$ является арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и $-\text{CF}_3$.

50 Специфическим значением для R^d как части группы $-\text{SO}_2\text{R}^d$ является фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкила.

Предпочтительную группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} или R^{12} является $-\text{SO}_2\text{R}^d$, где R^d обозначает фенил, 4-хлорфенил, метил или 4-фторфенил.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых, по меньшей мере, один из R^{11} , R^{12} и R^{13} является $-OR^d$ и каждый из оставшихся двух R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, включающей водород, алкил, -О-алкил и галоген; где любой алкил или -О-алкил необязательно замещен арилом или одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогеном.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} является $-OR^d$.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{12} является $-OR^d$.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{13} является $-OR^d$.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} обозначает водород, R^{12} обозначает $-OR^d$ и R^{13} обозначает водород.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} обозначает $-OR^d$, R^{12} обозначает водород и R^{13} обозначает водород.

Специфическим значением для R^d как части группы $-OR^d$ является алкил, необязательно замещенный одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогеном и также необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 арильными заместителями, где каждый арил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкокси, гидроксид, амино, $-NHC_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-OC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила, $-NHC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)NHC_{1-6}$ алкила, карбокси, нитро, $-CN$ и $-CF_3$.

Специфическим значением для R^d как части группы $-OR^d$ является алкил, необязательно замещенный одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогеном и также необязательно замещенный 1 или 2 фенильными заместителями, где каждый фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкокси, гидроксид, $-CN$ и $-CF_3$.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют насыщенное или ненасыщенное 5-, 6- или 7-членное кольцо, содержащее один или более атомов углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота; и R^{13} выбран из группы, включающей водород, алкил, -О-алкил и галоген; где любой алкил или -О-алкил необязательно замещен арилом или одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогенами.

Более специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} и R^{12} вместе являются $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} , R^{12} или R^{13} обозначает метокси, этокси, бензилокси или изопропокси.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый обозначает водород.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых, по меньшей мере, один из R^{11} , R^{12} и R^{13} является алкилом, и каждый из оставшихся двух из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гидроксид и галоген, где любой алкил необязательно замещен арилом, одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогенами или 1 или 2 -О-алкильными заместителями; или R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют насыщенное или ненасыщенное 5-, 6- или 7-членное карбоциклическое кольцо.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых, по меньшей мере, один из R^{11} , R^{12} и R^{13} является алкилом, и каждый из оставшихся двух из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гидроксид и галоген, где любой алкил необязательно замещен арилом,

одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогенами или 1 или 2 -О-алкильными заместителями.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют насыщенное или ненасыщенное 5-, 6- или 7-членное карбоциклическое кольцо; и R^{13} выбран из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гидроксильный и галоген, где любой алкил необязательно замещен арилом, одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогенами или 1 или 2 -О-алкильными заместителями.

Специфическим значением для R^{13} является водород.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} обозначает водород, R^{12} обозначает алкил и R^{13} обозначает водород.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} обозначает алкил, R^{12} обозначает водород и R^{13} обозначает водород.

Предпочтительную группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} или R^{12} обозначает метил, этил, изопропил или циклогексил; или R^{11} или R^{12} , взятые вместе, представляют $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых, по меньшей мере, один из R^{11} , R^{12} и R^{13} является арилом; и каждый из двух оставшихся из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, включающей водород, алкил, -О-алкил и галоген, где любой алкил или -О-алкил необязательно замещен арилом, одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогенами или 1 или 2 -О-алкильными заместителями;

или в которых R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо, которое необязательно может быть замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ; и R^{13} независимо выбран из группы, включающей водород, алкил, -О-алкил и галоген, где любой алкил или -О-алкил необязательно замещен арилом, одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогенами или 1 или 2 -О-алкильными заместителями.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых, по меньшей мере, один из R^{11} , R^{12} и R^{13} является арилом; и каждый из двух оставшихся из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, включающей водород, алкил, -О-алкил и галоген, где любой алкил или -О-алкил необязательно замещен арилом, одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогенами или 1 или 2 -О-алкильными заместителями.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} является фенилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 алкилами, $-\text{OR}^d$, $-\text{NO}_2$, галогенами, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{CO}_2\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^d$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{CR}^d(=\text{N}-\text{OR}^e)$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$; R^{12} выбран из группы, включающей водород и -О-алкил, необязательно замещенный арилом или одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогенами; и R^{13} обозначает водород.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} является фенилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 алкилами, $-\text{OR}^d$, галогенами, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$; R^{12} выбран из группы, включающей водород и -О-алкил, необязательно замещенный арилом или одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогенами; и R^{13} обозначает водород.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} или R^{12} является фенилом.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых, по меньшей мере, один из R^{11} , R^{12} и R^{13} обозначает гетероцикл; и каждый из

двух оставшихся из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, включающей водород, алкил, -О-алкил и галоген, где любой алкил или -О-алкил необязательно замещен арилом, одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) галогенами или 1 или 2 -О-алкильными заместителями;

5 или в которых R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют насыщенное или ненасыщенное 5-, 6- или 7-членное кольцо, содержащее атомы углерода, и
10 необязательно содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, где указанное кольцо необязательно может быть замещено по углероду одной или двумя оксогруппами ($=O$), и где указанное кольцо конденсировано с бензольным кольцом, которое необязательно может быть замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ; и R^{13} независимо
15 выбран из группы, включающей водород, алкил, -О-алкил и галоген, где любой алкил или -О-алкил необязательно замещен арилом, одним или более галогенами или 1 или 2 -О-алкильными заместителями.

Специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} или R^{12} обозначает 2,3-дигидро-5-метил-3-оксо-1-пиразолил; или R^{11} или R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 2-оксобензопирановое кольцо.

20 Другую специфическую группу соединений данного изобретения представляют соединения, в которых R^{11} или R^{12} обозначает анилино, трифторметокси или метоксикарбонил.

Подгруппу соединений данного изобретения представляют соединения формулы (I), в
25 которых каждый из R^1 - R^5 независимо выбран из группы, включающей водород, алкил и R^a ; где каждый R^a независимо является $-OR^d$, галогеном, $-NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)OR^e$ или $-OC(=O)NR^dR^e$;

или R^1 и R^2 или R^4 и R^5 объединены вместе, образуя группу, выбранную из группы, включающей $-C(R^d)=C(R^d)C(=O)NR^d$, $-CR^dR^d-CR^dR^d-C(=O)NR^d$, $-NR^dC(=O)C(R^d)=C(R^d)-$
30 $-NR^dC(=O)CR^dR^d-CR^dR^d$, $-NR^dC(=O)S-$ и $-SC(=O)NR^d$;

R^6 , R^8 и R^{10} каждый обозначает водород;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо выбран из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-NO_2$,
35 галоген, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-OC(=O)R^d$, $-CN$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^dC(=O)R^e$, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, $-NR^d-NR^d-C(=O)R^d$, $-NR^d-N=CR^dR^d$, $-N(NR^dR^e)R^d$ или $-S(O)_2NR^dR^e$;

где для R^1 - R^5 , R^{11} и R^{12} каждый алкил необязательно замещен R^b , или 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^b ; для R^{11} и R^{12} каждый арил или гетероарил
40 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^c , и для R^{11} и R^{12} каждый циклоалкил и гетероцикл необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^b и R^c ;

R^{13} обозначает водород;

группа, содержащая $-NR^{10}$, находится в мета- или пара-положении относительно
45 группы, содержащей R^7 ; и w равно 0, 1 или 2.

Внутри указанной выше подгруппы соединений предпочтительно, когда каждый R^{11} и R^{12} независимо выбран из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл,
50 $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$ и $-S(O)_2NR^dR^e$; где каждый алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^b , каждый арил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^c , и каждый гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^b и R^c ; и m равно 0 или 2.

Более предпочтительно для таких соединений, когда R^7 обозначает водород; каждый R^{11} и R^{12} независимо выбран из группы, включающей водород, C_{1-6} алкил, циклогексил, фенил, пиразолинил, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$ и $-S(O)_2NR^dR^e$; w равно 0; и

R^d и R^e независимо выбраны из группы, включающей водород, C_{1-6} алкил, фенил, $-CF_3$ и C_{1-3} алкил, пиридил, тиазолил, пиримидинил и пиразолинил, где каждый фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CF_3$ и C_{1-3} алкила, каждый пиримидинил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-3} алкила и OC_{1-3} алкила, и каждый пиразолинил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-3} алкила и карбокси; или

R^d и R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолино или пиперидино.

Внутри более предпочтительной подгруппы наиболее предпочтительную подгруппу соединений представляют соединения, в которых R^{11} обозначает $-SR^d$, и R^{12} обозначает водород, или R^{11} обозначает водород, и R^{12} обозначает $-SR^d$, где R^d выбран из группы, включающей C_{1-3} алкил, фенил и пиримидинил, и где каждый фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкила, и каждый пиримидинил необязательно замещен C_{1-3} алкилом.

Другую наиболее предпочтительную подгруппу соединений представляют соединения, в которых R^{11} обозначает $-S(O)_2NR^dR^e$, и R^{12} обозначает водород или алкил, или R^{11} обозначает водород или алкил, и R^{12} обозначает $-S(O)_2NR^dR^e$, где R^d и R^e , независимо выбраны из группы, включающей водород, C_{1-3} алкил, фенил, пиридил, тиазолил и пиримидинил, и где каждый фенил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из галогена и C_{1-3} алкила, и каждый пиримидинил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из C_{1-3} алкила и OC_{1-3} алкила; или R^d и R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют морфолино или пиперидино.

Другую наиболее предпочтительную подгруппу соединений представляют соединения, в которых R^{11} обозначает $-S(O)_2R^d$, и R^{12} обозначает водород, или R^{11} обозначает водород, и R^{12} является $-S(O)_2R^d$, где R^d представляет собой C_{1-3} алкил или фенил, и где каждый фенил необязательно замещен 1 заместителем, выбранными из галогена и C_{1-3} алкила.

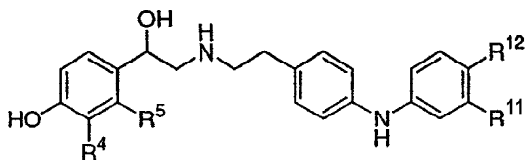
Другую наиболее предпочтительную подгруппу соединений представляют соединения, в которых R^{11} обозначает $-OR^d$, и R^{12} обозначает водород или $-OR^d$; или R^{11} обозначает водород, и R^{12} обозначает $-OR^d$, где R^d представляет собой C_{1-3} алкил.

Другую наиболее предпочтительную подгруппу соединений представляют соединения, в которых R^{11} обозначает C_{1-3} алкил, и R^{12} обозначает водород или C_{1-3} алкил; или R^{11} обозначает циклогексан, и R^{12} обозначает гидроксид.

Другую наиболее предпочтительную подгруппу соединений представляют соединения, в которых R^{11} обозначает водород или фенил, и R^{12} обозначает OC_{1-3} алкил; или R^{11} обозначает фенил, и R^{12} обозначает водород.

Еще одну наиболее предпочтительную подгруппу соединений внутри более предпочтительной подгруппы, определенной выше, представляют соединения, в которых R^{12} обозначает водород, и R^{11} обозначает $-S(O)_2NR^dR^e$, где $-R^d$ и R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолино или пиперидино.

Другую предпочтительную группу соединений формулы (I) представляют соединения формулы (II):



(II)

где R^4 обозначает $-CH_2OH$ или $-NHCHO$, и R^5 обозначает водород; или R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой $-NHC(=O)CH=CH-$;

R^{11} обозначает фенил или гетероарил, где каждый фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, $-OR^d$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R^d$, $-C(=O)R^d$, $-C(=O)NR^dR^e$ и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из карбокси, гидроксид и амино, и каждый R^d и R^e независимо обозначает водород или C_{1-3} алкилом; и где каждый гетероарил необязательно замещен 1 или 2 C_{1-3} алкильными заместителями; и

R^{12} представляет собой водород или $-OC_{1-6}$ алкил.

Более предпочтительно для соединений формулы (II), когда R^{11} представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, $-OR^d$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R^d$, $-C(=O)R^d$ и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из карбокси, гидроксид и амино, и каждый R^d обозначает водород или C_{1-3} алкилом; или R^{11} представляет собой пиридил, тиофенил, фуранил, пирролил, изоксазолил или индолил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 C_{1-3} алкильными заместителями.

Наиболее предпочтительны соединения формулы (II), в которых R^{11} представляет собой фенил, пиридил или тиофенил, где каждый фенил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из группы, включающей хлор, $-OCH_3$, $-CN$ и $-CH_2NH_2$; и R^{12} обозначает водород, $-OCH_3$ и $-OC_2H_5$. Среди наиболее предпочтительных соединений особо предпочтительны соединения формулы (II), в которых R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют $-NHC(=O)CH=CH-$, R^{11} представляет собой фенил или пиридил, где каждый фенил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из группы, включающей хлор, $-OCH_3$, $-CN$ и $-CH_2NH_2$; и R^{12} обозначает $-OCH_3$.

Предпочтительным соединением является любое из соединений 1-102, показанных ниже в примерах.

Наиболее предпочтительные соединения данного изобретения включают следующие:

N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(4-этоксифенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенилфенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)хинолин-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(4-метоксифенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенил-4-этоксифенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(4-этоксифенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенилфенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламин;

гидроксигруппа, такой как трифторуксусная кислота. Арилметильную группу можно

удобно удалить гидрогенолизом на подходящем металлическом катализаторе, таком как палладий на угле. Силильную гидроксизащитную группу можно удобно удалить обработкой

источником фторид-ионов, таким как тетрабутиламмонийфторид, или обработкой кислотой, такой как соляная кислота.

Кроме того, многочисленные защитные группы (включая аминозащитные группы и гидроксизащитные группы) и их введение и удаление описаны в работах Greene and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, NY, 1991 и

гидроксигруппа, было больше, чем количество соответствующего стереоизомера (S). Если сравнивать стереоизомеры одного соединения, стереоизомер (R) предпочтителен над стереоизомером (S).

Соединения данного изобретения содержат один или более хиральных центров. Таким образом, данное изобретение включает рацемические смеси, чистые стереоизомеры (то есть индивидуальные энантиомеры или диастереомеры) и смеси таких изомеров, обогащенные стереоизомерами, если не указано по-другому. Если показан конкретный стереоизомер, специалисту в данной области будет понятно, что в композициях данного изобретения могут присутствовать меньшие количества других стереоизомеров, если не

указано по-другому, при условии, что применимость композиции в целом не исключается присутствием таких изомеров. В частности, соединения данного изобретения содержат хиральный центр по алкиленовому углероду в формулах (I) и (II), к которому

присоединена гидроксигруппа. Если применяют смесь стереоизомеров, то полезно, чтобы количество стереоизомера с ориентацией (R) по хиральному центру, несущему гидроксигруппу, было больше, чем количество соответствующего стереоизомера (S). Если сравнивать стереоизомеры одного соединения, стереоизомер (R) предпочтителен над стереоизомером (S).

Общие методики синтеза

Соединения данного изобретения можно получить, применяя описанные здесь способы и методики или аналогичные способы и методики. Понятно, что когда приведены типичные или предпочтительные условия процесса (а именно, температуры реакций, времена, молярные соотношения реагентов, растворители, давления и др.), то можно также использовать другие условия процесса, если не указано иначе. Оптимальные условия реакции можно варьировать в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия может определить специалист в данной области при помощи рутинных методик оптимизации.

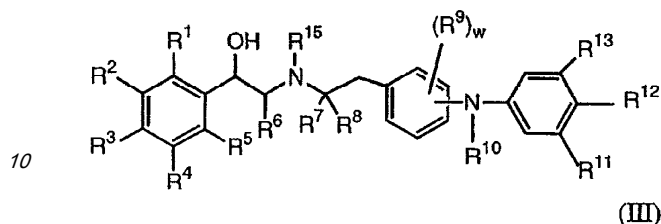
Кроме того, как ясно специалисту в данной области, можно применять обычные защитные группы для защиты определенных функциональных групп от нежелательных взаимодействий. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для введения и удаления защиты хорошо известны в данной области. Типичные примеры аминозащитных групп и гидроксизащитных групп приведены выше. Типичные методики их удаления включают следующие. Ацильную аминозащитную группу или гидроксизащитную группу можно удобно удалить, например, обработкой кислотой, такой как трифторуксусная кислота. Арилметильную группу можно удобно удалить гидрогенолизом на подходящем металлическом катализаторе, таком как палладий на угле. Силильную гидроксизащитную группу можно удобно удалить обработкой источником фторид-ионов, таким как тетрабутиламмонийфторид, или обработкой кислотой, такой как соляная кислота.

Кроме того, многочисленные защитные группы (включая аминозащитные группы и гидроксизащитные группы) и их введение и удаление описаны в работах Greene and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, NY, 1991 и

McOmie, *Protecting Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, NY, 1973.

Способ получения соединений данного изобретения представлен в виде следующих вариантов данного изобретения и проиллюстрирован описанными ниже методиками.

Соединение формулы (I) можно получить, удаляя защиту со следующего соединения формулы (III):



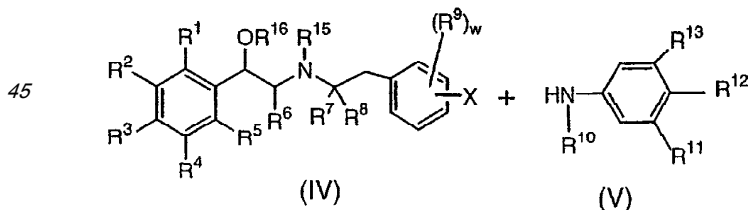
где R^{15} представляет собой аминозащитную группу. Таким образом, данное изобретение касается способа получения соединения формулы (I), включающего удаление защиты с соответствующего соединения формулы (III), где R^{15} представляет собой аминозащитную группу (например, 1,1-(4-метоксифенил)метил или бензил).

Соединение формулы (I), где R^3 обозначает гидрокси, можно получить, удаляя защиту с соответствующего соединения формулы (I), где R^3 является $-OPg^1$, и Pg^1 представляет собой гидроксизащитную группу. Таким образом, данное изобретение касается способа получения соединения формулы (I), где R^3 обозначает гидрокси, включающего удаление защиты с соответствующего соединения формулы (I), где R^3 обозначает $-OPg^1$, и Pg^1 обозначает гидроксизащитную группу (например, бензил).

Соединение формулы (I), где R^3 обозначает гидрокси, можно также получить, удаляя защиту с соответствующего соединения формулы (III), в котором R^{15} является аминозащитной группой, и R^3 является $-OPg^1$, где Pg^1 обозначает гидроксизащитную группу. Таким образом, данное изобретение касается способа получения соединения формулы (I), включающего удаление защиты с соответствующего соединения формулы (III), в котором R^{15} является аминозащитной группой (например, бензил), и R^3 является $-OPg^1$, где Pg^1 обозначает гидроксизащитную группу (например, бензил).

Данное изобретение касается также промежуточного соединения формулы (III), в котором R^{15} является аминозащитной группой (например, 1,1-ди-(4'-метоксифенил)метилом или бензилом); а также промежуточного соединения формулы (I), в котором R^3 является $-OPg^1$, и Pg^1 обозначает гидроксизащитную группу; и промежуточного соединения формулы (III), в котором R^{15} является аминозащитной группой (например, бензилом), R^3 является $-OPg^1$, и Pg^1 обозначает гидроксизащитную группу (например, бензил).

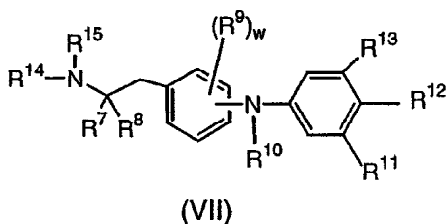
Промежуточное соединение формулы (III) можно получить взаимодействием амина формулы (V) с соединением формулы (IV), где R^{16} обозначает водород или гидроксизащитную группу (например, трет-бутилдиметилсилил), и X является подходящей уходящей группой (например, бромом).



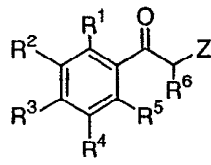
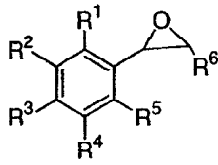
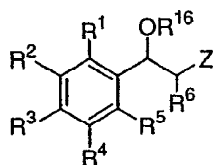
Таким образом, данное изобретение касается способа получения соединения формулы (III), включающего взаимодействие соответствующего анилина формулы (V) с соответствующим соединением формулы (IV), где X является подходящей уходящей группой (например, бромом), и R^{15} представляет собой аминозащитную группу, в присутствии катализатора-переходного металла. Если R^{16} представляет собой

гидроксизащитную группу, то далее удаляют защиту с промежуточного продукта, полученного при взаимодействии соединения формулы (V) с соединением формулы (IV), с образованием промежуточного продукта формулы (III). Подходящие условия для данной реакции, а также подходящие уходящие группы показаны в примерах, а также известны в данной области.

Соединения формулы (III) можно также получить при взаимодействии амина формулы (VII):



где R^{14} представляет собой водород и R^{15} представляет собой аминозащитную группу (например, бензил), с соединением формулы (VI), (VIII) или (IX):



где R^{16} обозначает водород или гидроксизащитную группу (например, трет-бутилдиметилсилил), и Z является подходящей уходящей группой.

Таким образом, данное изобретение касается способа получения соединения формулы (III), включающего взаимодействие соответствующего амина формулы (VII), где R^{14} обозначает водород, и R^{15} обозначает аминозащитную группу, с соответствующим соединением формулы (VI), (VIII) или (IX), где R^{16} обозначает водород или гидроксизащитную группу и Z является подходящей уходящей группой (например, бромом). Если R^{16} представляет собой гидроксизащитную группу, то далее удаляют защиту с промежуточного продукта, полученного при взаимодействии соединения формулы (VII) с соединением формулы (VI), с образованием промежуточного продукта формулы (III).

Данное изобретение касается также способа получения соединения формулы (I), где R^3 является $-OPg^1$ и Pg^1 обозначает гидроксизащитную группу, включающего взаимодействие соответствующего соединения формулы (VII), где R^{14} и R^{15} каждый обозначает водород, с соответствующим соединением формулы (VI), где R^3 является $-OPg^1$ и Pg^1 обозначает гидроксизащитную группу, и R^{16} представляет собой гидроксизащитную группу.

В зависимости от конкретных значений заместителей можно применять вариации описанных выше схем синтеза, в частности, в порядке реакций взаимодействия и удаления защиты, получая соединение данного изобретения. Например, соединение формулы (I), в котором R^3 обозначает гидрокси, и R^{12} и R^{13} обозначают водород, можно получить взаимодействием промежуточного соединения формулы (I), в котором R^3 является $-OPg^1$, где Pg^1 обозначает собой гидроксизащитную группу, и R^{11} является подходящей уходящей группой (например, бромом), с бороновой кислотой, замещенной подходящим образом, получая промежуточный продукт, с которого затем удаляют защиту, как показано в примерах 65-102.

Кроме того, полезным промежуточным соединением для получения соединения формулы (VII), где R^{14} обозначает водород, и R^{15} обозначает аминозащитную группу, является соответствующее соединение формулы (VII), где R^{14} представляет аминозащитную группу, которую можно удалить в присутствии R^{15} . Соединение формулы (VII), где R^{14} обозначает водород, и R^{15} обозначает аминозащитную группу, само по себе

также является полезным промежуточным соединением для получения соединения формулы (VII), где R^{14} и R^{15} оба обозначают водород. Таким образом, данное изобретение касается также новых промежуточных соединений формулы (VII), где R^{14} обозначает водород или аминозащитную группу, R^{15} обозначает водород или аминозащитную группу, и где R^7 - R^{13} и w имеют любое из определенных значений, или их солей.

Предпочтительным соединением формулы (VII) является соединение, в котором R^{14} и R^{15} оба обозначают водород. Другим предпочтительным соединением формулы (VII) является соединение, в котором R^{14} обозначает алкоксикарбонильную защитную группу (например, трет-бутоксикарбонил), и R^{15} обозначает арилметильную защитную группу (например, бензил). Другим предпочтительным соединением формулы (VII) является соединение, в котором R^{14} обозначает водород, и R^{15} обозначает алкоксикарбонильную защитную группу (например, трет-бутоксикарбонил).

Фармацевтические композиции

Данное изобретение касается также фармацевтических композиций, содержащих соединение данного изобретения. Таким образом, соединение, предпочтительно в виде фармацевтически приемлемой соли, можно приготовить в любом виде, подходящем для приема, такого как пероральное или парентеральное введение или введение путем ингаляции.

Для иллюстрации, соединение можно смешивать с общеизвестными фармацевтическими носителями и наполнителями и применять в виде порошков, таблеток, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и подобного. Такие фармацевтические композиции содержат примерно от 0,05 до 90 мас.% активного соединения, чаще примерно от 0,1 до 30%. Фармацевтические композиции могут содержать обычные носители и наполнители, такие как кукурузный крахмал или желатин, лактоза, сульфат магния, стеарат магния, сахароза, микрокристаллическая целлюлоза, каолин, маннит, дикальцийфосфат, хлорид натрия и альгиновая кислота. Дезинтегранты, обычно используемые в композициях согласно изобретению, включают кроскармеллозу, микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, крахмал гликолят натрия и альгиновую кислоту.

Жидкая композиция обычно состоит из суспензии или раствора соединения или фармацевтически приемлемой соли в подходящем жидком носителе (носителях), например этаноле, глицерине, сорбите, неводном растворителе, таком как полиэтиленгликоль, маслах или воде, необязательно с суспендирующим агентом, агентом, способствующим растворению (таким как циклодекстрин), консервантом, поверхностно-активным агентом, смачивающим агентом, ароматизатором или красителем. По-другому, жидкий препарат можно получить из восстанавливаемого порошка.

Например, можно восстановить препарат из порошка, содержащего активное соединение, суспендирующий агент, сахарозу и подслащивающий агент, при помощи воды с образованием суспензии; сироп можно получить из порошка, содержащего активный ингредиент, сахарозу и подслащивающий агент.

Композицию в виде таблетки можно получить, используя любой подходящий фармацевтический носитель (носители), обычно применяемый для получения твердых композиций. Примеры таких носителей включают стеарат магния, крахмал, лактозу, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу и связующие, например поливинилпирролидон. Можно также получить таблетки с цветным пленочным покрытием или включить краситель как часть носителя (носителей). Кроме того, активное соединение можно приготовить в виде дозированной формы с регулируемым высвобождением, такой как таблетка, содержащая гидрофильную или гидрофобную матрицу.

Можно приготовить композицию в виде капсулы, применяя рутинные методики капсулирования, например, заключая активное соединение и наполнители в твердую желатиновую капсулу. По-другому, можно получить полутвердую матрицу активного

соединения и высокомолекулярный полиэтиленгликоль и заполнить ими твердую желатиновую капсулу; или можно приготовить раствор активного соединения в полиэтиленгликоле или суспензию в пригодном в пищу масле, например в вазелиновом масле или фракционированном кокосовом масле, и заполнить ими мягкую желатиновую капсулу.

Связующие таблеток, которые можно включать, представляют аравийскую камедь, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон (Повидон), гидроксипропилметилцеллюлозу, сахарозу, крахмал и этилцеллюлозу. Лубриканты, которые можно включать, представляют стеарат магния или другие стеараты металлов, стеариновую кислоту, силиконовую жидкость, тальк, воски, масла и коллоидный диоксид кремния.

Можно также применять вкусовые агенты, такие как мятный вкус, вкус грушанки, вишневый вкус или подобные. Кроме того, для большей привлекательности внешнего вида дозированной формы или для помощи в идентификации продукта может быть желательно добавить краситель.

Соединения данного изобретения и их фармацевтически приемлемые соли, которые активны при парентеральном введении, можно приготовить в виде форм для внутримышечного, внутривенного или внутривенного введения.

Типичные композиции для внутримышечного или внутривенного введения состоят из суспензии или раствора активного ингредиента в масле, например арахисовом масле или кунжутном масле. Типичные композиции для внутривенного или внутривенного введения состоят из стерильного изотонического водного раствора, содержащего, например, активный ингредиент и декстрозу, или хлорид натрия, или смесь декстрозы и хлорида натрия. Другие примеры представляют лактированный раствор Рингера для инъекций, лактированный раствор Рингера плюс декстроза для инъекций, Normosol-M и декстроза, Isolyte E, ацетилированный раствор Рингера для инъекций и подобные. В препарат можно необязательно включить сорастворитель, например, полиэтиленгликоль; хелатирующий агент, например, этилендиамин тетрауксусную кислоту; солибилизирующий агент, например, циклодекстрин; и антиоксидант, например, метабисульфит натрия. Альтернативно, раствор можно высушить вымораживанием и затем восстановить при помощи подходящего растворителя непосредственно перед введением.

Соединения данного изобретения и их фармацевтически приемлемые соли, которые активны при местном применении, можно приготовить в виде композиций для трансдермального применения или устройств для трансдермальной доставки ("пластырей"). Такие композиции включают, например, подкладку, резервуар для активного соединения, регулируемую мембрану, прокладку и контактный липкий агент. Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывного или прерывистого введения соединения настоящего изобретения в регулируемых количествах. Конструкция и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области. См., например, патент США № 5023252. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, импульсной доставки фармацевтического агента или доставки по требованию.

Одним предпочтительным способом введения соединения данного изобретения является ингаляция. Ингаляция представляет собой эффективное средство доставки агента непосредственно в дыхательный тракт. Имеется три основных типа фармацевтических ингаляционных устройств: ингаляторы-распылители, ингаляторы для сухого порошка (DPI) и дозиметрические ингаляторы (MDI). Распылительные устройства дают поток воздуха большой скорости, который обеспечивает распыление терапевтического агента в виде аэрозоля, который вносится в дыхательный тракт пациента. Терапевтический агент готовят в жидком виде, таком как раствор или суспензия частиц, размолотых на микронной мельнице, с размером, подходящим для вдыхания, где "размолотые на микронной мельнице" обычно определяют как содержащие примерно 90% или более частиц с диаметром менее примерно 10 мкм. Типичный препарат

для применения в обычном распылительном устройстве представляет собой изотонический водный раствор фармацевтической соли активного агента с концентрацией активного агента примерно от 0,05 мкг/мл до 10 мг/мл.

DPI обычно вводят терапевтический агент в виде свободно текущего порошка, который может быть диспергирован с потоком воздуха при вдыхании пациентом. Для получения свободно текущего порошка можно приготовить терапевтический агент с подходящим носителем, таким как лактоза или крахмал. Препарат в виде сухого порошка можно получить, например, объединяя сухую лактозу с размером частиц примерно от 1 до 100 мкм с частицами фармацевтической соли активного агента, размолотыми на микронной мельнице, и проводя сухое перемешивание. Альтернативно, агент можно приготовить без наполнителя. Препарат загружают в диспенсер для сухого порошка или в картриджи или капсулы ингалятора для применения при помощи устройства для доставки сухого порошка.

Примеры коммерчески доступных устройств для доставки DPI включают Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) (см., например, патент США №5035237); Diskus (GlaxoSmithKline) (см., например, патент США № 6378519); Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington, DE) (см., например, патент США № 4524769) и Rotahaler (GlaxoSmithKline) (см., например, патент США № 4353365). Дополнительные примеры подходящих устройств DPI описаны в патентах США №№ 5415162, 5239993 и 5715810 и ссылках к ним.

MDI обычно выделяют отмеренное количество терапевтического агента, используя сжатый газ-носитель. Препараты для MDI-введения включают раствор или суспензию активного ингредиента в сжиженном газе-носителе. При том, что обычно в качестве сжатых газов-носителей используют хлорфторуглероды, такие как CCl₃F, из-за вредных эффектов таких агентов на озоновый слой разработаны препараты, использующие гидрофторалканы (HFA), такие как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134a) и 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан (HFA 227). Дополнительные компоненты препаратов HFA для MDI-введения включают сорастворители, такие как этанол или пентан, и поверхностно-активные вещества, такие как сорбитантриолеат, олеиновая кислота, лецитин и глицерин (см., например, патент США № 5225183, EP 0717987 A2 и WO 92/22286).

Таким образом, подходящий препарат для MDI-введения может включать примерно от 0,01 до мас.% фармацевтической соли активного ингредиента, примерно от 0 до 20 мас.% этанола и примерно от 0 до мас.% поверхностно-активного вещества, при том, что остальное составляет сжатый HFA-газ-носитель. В одном варианте получения данного препарата охлажденный или сжатый гидрофторалкан добавляют в пробирку, содержащую фармацевтическую соль активного соединения, этанол (если таковой присутствует) и поверхностно-активное вещество (если таковое присутствует). Для получения суспензии обеспечивают фармацевтическую соль в виде частиц, размолотых на микронной мельнице. Препарат загружают в канистру для аэрозоля, которая составляет часть MDI-устройства. Примеры MDI-устройств, разработанных специально для применения со сжатыми HFA-газами-носителями, даны в патентах США №№ 6006745 и 6143277.

При альтернативном получении готовят препарат в виде суспензии посредством нанесения покрытия поверхностно-активного вещества на микронизированные частицы фармацевтической соли активного соединения, размолотые на микронной мельнице, способом сушки распылением (см., например, WO 99/53901 и WO 00/61108). Дополнительные примеры способов получения частиц, подходящих для вдыхания, и препаратов и устройств, подходящих для ингаляционного дозирования, см. патенты США №№ 6268533, 5983956, 5874063 и 6221398, и WO 99/55319 и WO 00/30614.

Понятно, что в обсуждаемых выше фармацевтических композициях можно применять любую форму соединений данного изобретения (то есть свободное основание, фармацевтическую соль или сольват), подходящую для конкретного способа введения.

Активное соединение является эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в терапевтически эффективном количестве. Однако понятно, что фактически вводимое количество соединения определяет лечащий врач в свете относящихся к делу

обстоятельств, включая подлежащее лечению состояние, способ введения, фактически вводимое соединение и его относительную активность, возраст, вес и реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента и подобное.

Подходящие дозы терапевтического агента для введения ингаляцией находятся в обычном диапазоне примерно от 0,05 до 1000 мкг/день, предпочтительно примерно от 0,5 до 500 мкг/день. Соединение можно вводить периодическими дозами: еженедельно, несколько раз в неделю, ежедневно или несколько раз в день. Схема лечения может потребовать введение в течение продолжительных периодов времени, например в течение нескольких недель или месяцев, или схема лечения может потребовать постоянного введения. Подходящие для перорального введения дозы находятся в обычном диапазоне примерно от 0,05 мкг/день до 100 мг/день, предпочтительно от 0,5 до 1000 мкг/день.

Настоящие активные агенты также можно совместно принимать с одним или большим количеством других терапевтических агентов. Например, для лечения астмы или хронического закупоривающего легочного заболевания настоящие агенты можно принимать в комбинации с антагонистами мускариновых рецепторов (например, ипатропийбромидом или тиотропиумом) или стероидным противовоспалительным агентом (например, флутиказонпропионатом, беклометазоном, будезонидом, мометазоном, циклезонидом или триамцинолоном). Кроме того, настоящие активные агенты можно совместно принимать с агентом, обладающим противовоспалительной, и/или бронхолитической, или другой полезной активностью, включая, но не ограничиваясь этим, ингибитор фосфодиэстеразы (PDE) (например, теофиллин); ингибитор PDE4 (например, циломиласт или рофлумиласт); антитело иммуноглобулина (-антитело); антагонист лейкотриена (например, монтелейкаст); терапию антагонистом цитокина, таким как антитело интерлейкина (-антитело), в частности, (-4)-терапию, (-13)-терапию или их комбинацию; ингибитор протеазы, такой как ингибитор эластазы или триптазы; кромолиннатрий; недокромилнатрий и натрийкромогликат. Кроме того, настоящие агенты можно совместно принимать с противоинфекционным агентом или антигистаминными препаратами. Подходящие дозы для других терапевтических агентов, принимаемых в комбинации с соединением данного изобретения, находятся в диапазоне примерно от 0,05 мкг/день до 100 мг/день.

Таким образом, композиции данного изобретения могут необязательно содержать соединение данного изобретения, а также другой терапевтический агент, как описано выше.

Дополнительные подходящие носители для препаратов активных соединений настоящего изобретения можно найти в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000. Следующие далее неограничительные примеры иллюстрируют типичные фармацевтические композиции данного изобретения.

Пример препарата А

Данный пример иллюстрирует получение типичной фармацевтической композиции для перорального приема соединения данного изобретения:

Ингредиенты	Количество на таблетку (мг)
Активное соединение	2
Лактоза, высушенная распылением	148
Стеарат магния	2

Указанные выше ингредиенты смешивают и вносят в желатиновую капсулу с твердой оболочкой.

Пример препарата В

Данный пример иллюстрирует получение другой типичной фармацевтической композиции для перорального приема соединения данного изобретения:

Ингредиенты	Количество на таблетку (мг)
Активное соединение	4
Кукурузный крахмал	50
Лактоза	145

Указанные выше ингредиенты однородно смешивают и прессуют в виде отдельных таблеток с бороздкой.

Пример препарата С

Данный пример иллюстрирует получение типичной фармацевтической композиции для перорального приема соединения данного изобретения.

Получают суспензию для перорального приема, имеющую следующий состав.

Ингредиенты	
Активное соединение	0,1 г
Фумаровая кислота	0,5 г
Хлорид натрия	2,0 г
Метилпарабен	0,1 г
Гранулированный сахар	25,5 г
Сорбит (70% раствор)	12,85 г
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 г
Вкусовой агент	0,035 мл
Красители	0,5 мл
Дистиллированная вода	Сколько требуется до 100 мл

Пример препарата D

Данный пример иллюстрирует получение типичной фармацевтической композиции, содержащей соединение данного изобретения.

Получают препарат для инъекций, pH которого доведен при помощи буфера до 4, имеющий следующий состав.

Ингредиенты	
Активное соединение	0,2 г
Буферный раствор ацетата натрия (0,4 M)	2,0 мл
HCl (1N)	Сколько требуется до pH 4
Дистиллированная вода	Сколько требуется до 20 мл

Пример препарата E

Данный пример иллюстрирует получение типичной фармацевтической композиции для инъекций соединения данного изобретения.

Получают восстановленный раствор, добавляя 20 мл стерильной воды к 1 г соединения данного изобретения. Перед использованием раствор разбавляют при помощи 200 мл жидкости для внутривенного применения, которая совместима с активным соединением.

Такие жидкости выбирают из 5% раствора декстрозы, 0,9% хлорида натрия или смеси 5% декстрозы и 0,9% хлорида натрия. Другие примеры представляют лактированный раствор Рингера для инъекций, лактированный раствор Рингера плюс 5% декстроза для инъекций, Normosol-M и 5% декстроза, Isolyte E и ацетилованный раствор Рингера для инъекций.

Пример препарата F

Данный пример иллюстрирует получение типичной фармацевтической композиции, содержащей соединение данного изобретения.

Получают препарат для инъекций, имеющий следующий состав:

Ингредиенты	
Активное соединение	0,1-5,0 г
Гидроксипропил-β-циклодекстрин	1-25 г
5% водный раствор декстрозы (стерильный)	Сколько требуется до 100 мл

Указанные выше ингредиенты смешивают и доводят pH до $3,5 \pm 0,5$, применяя 0,5N HCl или 0,5N NaOH.

Пример препарата G

Данный пример иллюстрирует получение типичной фармацевтической композиции для локального применения соединения данного изобретения.

Ингредиенты	Граммы
Активное соединение	0,2-10

Span 60	2
Tween 60	2
Минеральное масло	5
Петролатум	10
Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	0,05
ВНА (бутилгидроксанизол)	0,01
Вода	Сколько требуется до 100

Все указанные выше ингредиенты, за исключением воды, объединяют и нагревают до 60°C при перемешивании. Затем добавляют достаточное количество воды при 60°C при энергичном перемешивании для эмульгирования ингредиентов и добавляют воду до 100 г.

Пример препарата Н

Данный пример иллюстрирует получение типичной фармацевтической композиции, содержащей соединения данного изобретения.

Получают водный аэрозольный препарат для применения в распылителе путем растворения 0,1 мг фармацевтической соли активного соединения в 0,9% растворе хлорида натрия, подкисленном лимонной кислотой. Смесь перемешивают и воздействуют ультразвуком до растворения активной соли. pH раствора регулируют до значения от 3 до 8, медленно добавляя NaOH.

Пример препарата I

Данный пример иллюстрирует получение препарата сухого порошка, содержащего соединение данного изобретения, для применения в ингаляционных картриджах.

Желатиновые ингаляционные картриджи заполняют фармацевтической композицией, имеющей следующие ингредиенты:

Ингредиенты	мг/картридж
Фармацевтическая соль активного соединения	0,2
Лактоза	25

Фармацевтическую соль активного соединения размалывают на микронной мельнице до смешивания с лактозой. Содержимое картриджей вводят, используя порошковый ингалятор.

Пример препарата J

Данный пример иллюстрирует получение препарата сухого порошка, содержащего соединение данного изобретения, для применения в устройстве для ингаляции сухого порошка.

Получают фармацевтическую композицию, имеющую объемное соотношение фармацевтической соли, размолотой на микронной мельнице, к лактозе 1:200. Данной композицией заполняют устройство для ингаляции сухого порошка, способное доставлять примерно от 10 до 100 мкг активного лекарственного ингредиента на дозу.

Пример препарата K

Данный пример иллюстрирует получение препарата, содержащего соединение данного изобретения, для применения в дозиметрическом ингаляторе.

Получают суспензию, содержащую 5% фармацевтической соли активного соединения, 0,5% лецитина и 0,5% трегалозы, диспергированием 5 г активного соединения в виде частиц, размолотых на микронной мельнице, со средним размером частиц менее 10 мкм в коллоидном растворе, полученном из 0,5 г трегалозы и 0,5 г лецитина, растворенных в 100 мл деминерализованной воды. Суспензию сушат распылением и полученный материал перемалывают на микронной мельнице до частиц со средним диаметром менее 1,5 мкм. Частицы загружают в канистры со сжатым 1,1,1,2-тетрафторэтаном.

Пример препарата L

Данный пример иллюстрирует получение препарата, содержащего соединение данного изобретения, для применения в дозиметрическом ингаляторе.

Получают суспензию, содержащую 5% фармацевтической соли активного соединения и 0,1% лецитина, диспергированием 10 г активного соединения в виде частиц, размолотых

на микронной мельнице, со средним размером частиц менее 10 мкм в растворе, полученном из 0,2 г лецитина, растворенного в 200 мл деминерализованной воды. Суспензию сушат распылением и перемалывают полученный материал на микронной мельнице до частиц со средним диаметром менее 1,5 мкм. Частицы загружают в канистры со сжатым 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропаном.

Биологические исследования

Соединения данного изобретения и их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют биологическую активность и полезны для медицинского применения. Способность соединения связывать адренергический рецептор β_2 , а также его селективность, агонистическую силу и присущую ему активность можно продемонстрировать, применяя *in vivo* тесты А-С, приведенные ниже, *in vivo* тест D, приведенный ниже, или можно продемонстрировать, применяя другие тесты, которые известны в данной области.

Аббревиатуры

%Eff	% эффективности
ATCC	Американская коллекция тканевых культур
BSA	Бычий сывороточный альбумин
cAMP	Аденозин 3':5'-циклический монофосфат
DMEM	Модифицированная по способу Дульбекко среда Игла
DMCO	Диметилсульфоксид
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
E _{max}	Максимальная эффективность
FBS	Сыворотка плода коровы
Gly	Глицин
HEK-293	Первичная почка человека - 293
PBS	Фосфатно-солевой буферный раствор
об/мин	Обороты в минуту
Tris	Трис(гидроксиметил)аминометан

Мембранный препарат из клеток, экспрессирующих

β_1 или β_2 адренергические рецепторы человека

Клеточные линии, производные HEK-293, стабильно

экспрессирующие клонированные β_1 или β_2 адренергические рецепторы человека, соответственно, культивируют почти до слияния в DMEM с 10% диализованной FBS в присутствии 500 мкг/мл Geneticin. Снимают монослой клеток с помощью Versene 1:5000 (0,2 г/л EDTA в PBS), применяя клеточный скребок. Клетки осаждают центрифугированием при 1000 об/мин и либо хранят клеточные осадки замороженными при -80°C, либо сразу получают мембраны. Для получения клеточные осадки повторно суспендируют в буфере для лизиса (10мМ Трис/HCl pH 7,4, 4°C, одна таблетка полного коктейля ингибиторов протеазы с 2 мМ EDTA "Complete Protease Inhibitor Cocktail Tablets with 2 мМ EDTA" на 50 мл буфера (Roche cat.# 1697498, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN)) и гомогенизируют, применяя стеклянный гомогенизатор Даунса плотной подгонки (20 ударов) на льду. Гомогенат центрифугируют при 20000×g, осадок промывают один раз буфером для лизиса, повторно суспендируя и центрифугируя, как описано выше. Конечный осадок повторно суспендируют в мембранном буфере (75 мМ Трис/HCl pH 7,4, 12,5 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, 25°C). Концентрацию белка в мембранной суспензии определяют способом Bradford (Bradford M.M., *Analytical Biochemistry*, 1976, 72, 248-54). Мембраны хранят замороженными в виде аликутов при -80°C.

Тест А

Исследование связывания радиолигандов на

β_1 и β_2 адренергических рецепторах человека

Исследование связывания проводят на 96-ячеечных планшетах для микротитрования в общем исследуемом объеме 100 мкл с 5 мкг белка для мембран, содержащего β_2 адренергический рецептор человека, или 2,5 мкг белка для мембран, содержащего β_1 адренергический рецептор человека, в буфере для исследования (75 мМ Трис/HCl, pH 7,4, 25°C, 12,5 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, 0,2% BSA). Изучение насыщающего связывания для определения значений K_d радиолиганда выполняют, используя [³H]дигидроальprenолол

(NET-720, 100 Кю/ммоль, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA) при 10 различных концентрациях в диапазоне 0,01-200 нМ. Исследования замещения для определения значений pK_i соединений выполняют с использованием [3H]дигидроальprenолола при 1 нМ и 10 различных концентраций соединения в диапазоне 40 пМ - 10 мкМ. Соединения растворяют до концентрации 10 мМ в буфере для растворения (25 мМ Gly-HCl, pH 3,0, с 50% ДМСО), затем разбавляют до 1 мМ в 50 мМ Gly-HCl, pH 3,0, и далее производят серийные разведения в буфере для исследования. Неспецифическое связывание определяют в присутствии 10 мкМ немеченого альprenолола. Исследуемый материал инкубируют в течение 90 мин при комнатной температуре, реакции связывания прекращают путем быстрого фильтрования через фильтровальные пластины из стекловолокна GF/B (Packard BioScience Co., Meriden, CT), предварительно пропитанные в 0,3% полиэтиленимине. Фильтровальные пластины промывают три раза фильтрационным буфером (75 мМ Трис/HCl, pH 7,4, 4°C, 12,5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EDTA), удаляя несвязанную радиоактивность. Пластины сушат, добавляют 50 мкл сцинтилляционной жидкости Microscint-20 (Packard BioScience Co., Meriden, CT), и измеряют на жидкостном сцинтилляционном счетчике Packard с измерением предельного значения (Packard BioScience Co., Meriden, CT). Данные по связыванию анализируют посредством нелинейного регрессионного анализа при помощи пакета программ GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), применяя 3-параметровую модель для одностойной конкуренции. Минимум кривой соответствует значению для неспецифического связывания, которое определяют в присутствии 10 мкМ альprenолола. Значения K_i для соединений рассчитывают из наблюдаемых значений IC_{50} и значения K_d радиолиганда, используя уравнение Cheng-Prusoff (Cheng Y. and Prusoff W.H., *Biochemical Pharmacology*, 1973, 22, 23, 3099-108). Селективность подтипа рецептора рассчитывают как соотношение $K_i(1)/K_i(2)$. Все исследованные соединения демонстрируют большее связывание по β_2 адренергическому рецептору, чем по β_1 адренергическому рецептору, то есть $K_i(1) > K_i(2)$. Наиболее предпочтительные соединения данного изобретения демонстрируют селективность более примерно 20.

Тест В

cAMP Flashplate-исследование целой клетки на клеточной линии, гетерологически экспрессирующей β_2 адренергический рецептор человека

Для определения агонистических способностей культивируют клеточную линию HEK-293, стабильно экспрессирующую клонированный β_2 адренергический рецептор человека (клон H24.14) до слияния в среде, содержащей DMEM, снабженную 10% FBS и 500 мкг/мл Geneticin. За день до исследования удаляют из питательной среды антибиотики.

cAMP-Исследование проводят в радиоиммунно-исследовательском формате, применяя систему Flashplate Adenylyl Cyclase Activation Assay System с ^{125}I -cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA) в соответствии с инструкциями изготовителей.

В день исследования клетки промывают один раз PBS, снимают с применением версена 1:5000 (0,2 г/л EDTA в PBS) и проводят подсчет. Клетки осаждают центрифугированием при 1000 об/мин и повторно суспендируют в стимуляционном буфере, предварительно нагретом до 37°C, при конечной концентрации 800000 клеток/мл. В данном исследовании клетки используют при конечной концентрации 40000 клеток на ячейку. Соединения растворяют до концентрации 10 мМ в буфере для растворения (25 мМ Gly-HCl, pH 3,0, с 50% ДМСО), затем разбавляют до 1 мМ в 50 мМ Gly-HCl, pH 3,0, и далее производят серийные разведения в буфере для исследования (75 мМ Трис/HCl, pH 7,4, 25°C, 12,5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EDTA, 0,2% BSA). Соединения тестируют в данном исследовании при 10 различных концентрациях в диапазоне от 2,5 мкМ до 9,5 пМ. Реакционные смеси инкубируют в течение 10 мин при 37°C и прекращают реакцию, добавляя 100 мкл охлажденного льдом буфера для детектирования. Планшеты закрывают, инкубируют в течение ночи при 4°C и на следующее утро проводят измерение на жидкостном сцинтилляционном счетчике с измерением предельного значения (Packard BioScience Co.,

Meriden, CT). Рассчитывают количество cAMP, продуцируемое на мл реакционной смеси, на основании наблюдаемых показаний счетчика для образцов и cAMP-стандартов, как описано в руководстве изготовителей. Данные анализируют посредством нелинейного регрессионного анализа при помощи пакета программ GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), применяя 4-параметровую модель для S-образной реакции на дозу с переменным наклоном. Агонистические способности выражают как значения pEC_{50} . В данном тесте все изученные соединения демонстрируют активность по β_2 адренергическому рецептору, что очевидно из значений pEC_{50} , которые составляют более примерно 5. Наиболее предпочтительные соединения данного изобретения демонстрируют значения pEC_{50} более примерно 7.

Тест С

cAMP Flashplate-исследование целой клетки на эпителиальной клеточной линии легких, эндогенно экспрессирующей β_2 адренергический рецептор человека

Для определения агонистических способностей и эффективностей (свойственных активностей) в клеточной линии, экспрессирующей эндогенные уровни β_2 адренергического рецептора, используют эпителиальную клеточную линию легких человека (BEAS-2B) (ATCC CRL-9609, American Type Culture Collection, Manassas, VA) (January B. и др., *British Journal of Pharmacology*, 1998, 123, 4, 701-11). Клетки культивируют до 75-90% слияния в полной среде, не содержащей сыворотки (LHC-9 MEDIUM, содержащая эпинефрин и ретиноевую кислоту, cat#181-500, Biosource International, Camarillo, CA). За день до исследования среду переключают на LHC-8 (без эпинефрина или ретиноевой кислоты, cat#141-500, Biosource International, Camarillo, CA).

cAMP-Исследование проводят в радиоиммунно-исследовательском формате, применяя систему Flashplate Adenylyl Cyclase Activation Assay System с ^{125}I -cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA) в соответствии с инструкциями изготовителей.

В день исследования клетки промывают PBS, снимают скребком с применением 5 mM EDTA в PBS и проводят подсчет. Клетки осаждают центрифугированием при 1000 об/мин и повторно суспендируют в стимуляционном буфере, предварительно нагретом до 37°C, при конечной концентрации 600000 клеток/мл. В данном исследовании клетки используют при конечной концентрации 30000 клеток на ячейку. Соединения растворяют до концентрации 10 mM в буфере для растворения (25 mM Gly-HCl, pH 3,0, с 50% ДМСО), затем разбавляют до 1 mM в 50 mM Gly-HCl, pH 3,0, и далее производят серийные разведения в буфере для исследования (75 mM Трис/HCl, pH 7,4, 25°C, 12,5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 0,2% BSA).

Соединения тестируют в данном исследовании при 10 различных концентрациях в диапазоне от 10 мкМ до 40 пМ. Определяют максимальную реакцию в присутствии 10 мкл изопротеренола. Реакционные смеси инкубируют в течение 10 мин при 37°C и прекращают реакцию, добавляя 100 мкл охлажденного льдом буфера для детектирования. Планшеты закрывают, инкубируют в течение ночи при 4°C и на следующее утро проводят измерение на сцинтилляционном счетчике с измерением предельного значения (Packard BioScience Co., Meriden, CT). Рассчитывают количество cAMP, продуцируемое на мл реакционной смеси, на основании наблюдаемых показаний счетчика для образцов и cAMP-стандартов, как описано в руководстве изготовителей. Данные анализируют посредством нелинейного регрессионного анализа при помощи пакета программ GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), применяя 4-параметровую модель для S-образной реакции на дозу с переменным наклоном. Соединения данного изобретения, тестируемые в данном исследовании, демонстрируют значения pEC_{50} более примерно 7.

Эффективность соединения (%Eff) рассчитывают из соотношения наблюдаемой E_{max} (верхняя точка соответствующей кривой) и максимальной реакции, полученной для 10 мкМ изопротеренола и выраженной как %Eff относительно изопротеренола. Исследованные соединения демонстрируют значения %Eff более примерно 20.

Тест D

Исследование бронхозащиты против ацетилхолин-индуцированного бронхоспазма на

модели морских свинок

Группы из 6 самцов морских свинок (Duncan-Hartley (HsdPoc:DH) Harlan, Madison, WI) массой от 250 до 350 г идентифицируют индивидуально по карточкам принадлежности к клеткам. На протяжении исследования животным разрешают доступ к пище и воде без

5 ограничения.

Исследуемые соединения вводят посредством ингаляции в течение 10 мин в дозирующей камере, где выдерживается животное целиком (R&S Molds, San Carlos, CA). Дозировочные камеры сконструированы таким образом, что аэрозоль из центрального трубопровода поступает одновременно в 6 индивидуальных камер. После 60-минутного

10 периода акклиматизации и 10-минутного воздействия распыленной воды для инъекций (WFI) морских свинок подвергают воздействию аэрозоля исследуемого соединения или носителя (WFI). Данные аэрозоли генерируют, применяя распылитель LC Star (Model 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA), из водных растворов, переносимых смесью газов ($\text{CO}_2=5\%$, $\text{O}_2=21\%$ и $\text{N}_2=74\%$) при давлении $1,547 \text{ кг/см}^2$ (22

15 фунт/дюйм²). Газовый поток через распылитель при данном рабочем давлении составляет примерно 3 л/мин. Генерируемые аэрозоли переносят в камеры при положительном давлении. При доставке аэрозольных растворов не применяют разреженный воздух. На протяжении 10 мин распыления распыляют примерно 1,8 мл раствора. Это измеряют гравиметрически, сравнивая массы заполненного распылителя до и после распыления.

20 Бронхозащитные эффекты соединений, вводимых путем ингаляции, оценивают, применяя плетизмографию всего тела, через 1,5, 24, 48 и 72 час после введения дозы. За сорок пять минут до начала оценки легких, каждой морской свинке дают наркоз посредством внутримышечной инъекции кетамина ($43,75 \text{ мг/кг}$), ксилазина ($3,50 \text{ мг/кг}$) и ацепромазина ($1,05 \text{ мг/кг}$). Место оперативного вмешательства бреют и промывают 70%

25 спиртом, после чего делают срединный разрез 2-5 см вентральной части шеи. Затем выделяют шейную вену и вводят полиэтиленовый катетер (PE-50, Becton, Dickinson, Sparks, MD), заполненный физиологическим раствором, для возможности внутривенных вливаний раствора ($0,1 \text{ мг/мл}$) ацетилхолина (Ach) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) в физиологическом растворе. Затем вскрывают трахею и вводят канюлю в виде тefлоновой

30 трубки 14G (#NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL). Если требуется, продолжают анестезию при помощи дополнительных внутримышечных инъекций указанного выше анестезирующего коктейля. Глубину анестезии контролируют и регулируют, если животное отвечает на сжатие лапы или если скорость дыхания становится больше 100 вдохов/мин.

Когда канюлирование закончено, животное помещают в плетизмограф (#PLY3114, Buxco, Electronics, Inc., Sharon, CT) и вводят пищеводный катетер, работающий под давлением, для измерения стимулирующего давления в легочной артерии (давление). Тefлоновую трахеальную трубку присоединяют к отверстию плетизмографа, давая морской свинке возможность дышать комнатным воздухом из пространства вне камеры. Затем камеру закрывают. Для поддержания температуры тела применяют нагревательную

40 лампу и в легкие морской свинки вдувают 3 раза по 4 мл воздуха, применяя калибровочный шприц на 10 мл (#5520 Series, Hans Rudolph, Kansas City, MO), чтобы убедиться, что нижние воздухоносные пути не спавшиеся и что животное не страдает от гипервентиляции.

Определив, что исходные значения находятся внутри диапазона $0,3\text{--}0,9 \text{ мл/см H}_2\text{O}$ для изменения объема легких и внутри диапазона $0,1\text{--}0,199 \text{ см H}_2\text{O/мл}$ в сек для сопротивляемости, начинают оценку легких. Компьютерная программа Buxco для легочных измерений способна собирать данные и получать легочные оценки. Запуск данной программы инициирует экспериментальный протокол и сбор данных. Изменения объема во времени, которые происходят внутри плетизмографа при каждом вдохе, измеряют при

50 помощи преобразователя давления Buxco. Интегрируя данный сигнал во времени, рассчитывают величину потока для каждого вдоха. Данный сигнал вместе с изменениями легочного стимулирующего давления, которые собирают, используя преобразователь давления Sensym (#TRD4100), соединяют через предусилитель Buxco (MAX 2270) с

интерфейсом сбора данных (#SFT3400 и #SFT3813). Все остальные параметры легких получают из этих двух вводимых данных.

Исходные величины собирают в течение 5 мин, после чего морским свинкам вводят Ach. Ach вводят внутривенно в течение 1 мин из шприца с насосом (sp210iw, World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) при следующих дозах и в предписанное время от начала эксперимента: 1,9 мкг/мин через 5 мин, 3,8 мкг/мин через 10 мин, 7,5 мкг/мин через 15 мин, 15,0 мкг/мин через 20 мин, 30 мкг/мин через 25 мин и 60 мкг/мин через 30 мин. Если сопротивляемость или изменение объема легких не возвращаются к исходным значениям через 3 мин после каждой дозы Ach, то в легкие морской свинки вдувают 3 раза по 4 мл воздуха из калибровочного шприца на 10 мл. Регистрируемые параметры легких включают частоту дыхания (вздохи/мин), изменение объема легких (мл/см H₂O) и легочную сопротивляемость (см H₂O/мл в сек) (Giles и др., 1971). Когда измерения легочной функции завершены, на 35 мин данного протокола, морскую свинку вынимают из плетизмографа и умерщвляют путем CO₂-асфиксии.

Величину PD₂, которую определяют как количество Ach, необходимое, чтобы вызвать удвоение исходной легочной сопротивляемости, рассчитывают, используя значения легочной сопротивляемости, полученные из потока и давления, выше диапазона проб Ach, применяя следующее уравнение. Данную величину получают из уравнения, применяемого для расчета величин PC₂₀ в клинической практике (Am. Thoracic Soc., 2000).

$$PD_2 = \text{antilog} \left[\log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(2R_0 - R_1)}{R_2 - R_1} \right]$$

где C₁ = концентрация Ach от второй до последней (концентрация, предшествующая C₂); C₂ = конечная концентрация Ach (концентрация, дающая 2-кратное увеличение легочной сопротивляемости (R_L);

R₀ = исходное значение R_L;

R₁ = значение R_L после C₁;

R₂ = значение R_L после C₂.

Статистический анализ данных проводят, применяя однонаправленный (one-way) анализ дисперсии с последующим post-hoc анализом, применяя тест Bonferroni/Dunn. Существенным считают значение P<0,05.

Кривые доза-реакция описывают четырехпараметровым logistic логистическим уравнением, используя программу GraphPad Prism, версия 3,00 для Windows (GraphPad Software, San Diego, California)

$$Y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + 10^{((\log ED_{50} - X) * \text{Hillslope}))},$$

где X является логарифмом дозы, Y представляет реакцию (PD₂) и Y начинается с Min и асимптотически приближается к Max при S-образной форме.

Обнаружено, что типичные соединения данного изобретения обладают существенной бронхозащитной активностью в моменты времени по прошествии 24 час после введения дозы.

Следующие примеры синтеза предложены для иллюстрации данного изобретения и никоим образом не предназначены для ограничения области данного изобретения.

Примеры

В приведенных ниже примерах сокращения имеют следующие значения. Любые сокращения, которые не определены, имеют общепринятое значение. Пока не указано по-другому, все температуры даны в градусах Цельсия.

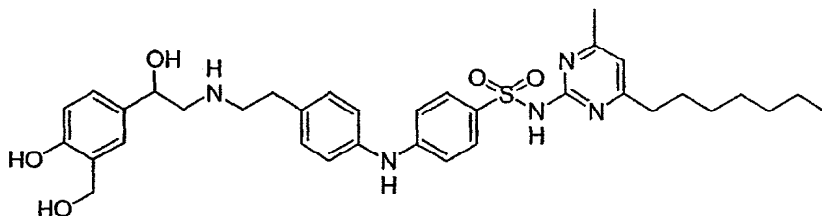
Bn =	Бензил
Boc =	трет-бутоксикарбонил
DMSO =	Диметилсульфоксид
EtOAc =	Этилацетат
TFA =	Трифторуксусная кислота
ТГФ =	Тетрагидрофуран
MgSO ₄ =	Безводный сульфат магния
NaHMDS =	Натрийгексаметилдисилазан
TMSCl =	Триметилсилилхлорид

ДМФА = Диметилформамид
TBS = Трет-бутилдиметилсилил

Общее: Пока не указано по-другому, реагенты, исходные материалы и растворители приобретают из коммерческих источников, например, Sigma-Aldrich (St.Louis, MO), J.T.Baker (Phillipsburg, NJ), Honeywell Burdick and Jackson (Muskegon, MI), Trans World Chemicals, Inc. (TCI) (Rockville, MD), Mabybridge plc (Cornwall, UK), Peakdale Molecular Limited (High Peak, UK), Avocado Research Chemicals Limited (Lancashire, UK) и Bionet Research (Cornwall, UK) и используют без дополнительной очистки; взаимодействия проводят в атмосфере азота; реакционные смеси контролируют методами тонкослойной хроматографии (ТСХ на диоксиде кремния), аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии (анализ ВЭЖХ) или масс-спектрометрии; обычно реакционные смеси очищают методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле или препаративной ВЭЖХ, как описано ниже; образцы для ЯМР растворяют в дейтерированном растворителе (CD_3OD , CDCl_3 или DMCO-d_6) и спектры получают на приборе Varian Gemini 2000 (300 МГц), используя в качестве внутреннего стандарта остаточные протоны перечисленных растворителей, если не указано по-другому; масс-спектрометрическую идентификацию проводят методом с ионизацией электрораспылением (ESMS) на приборе Perkin Elmer (PE SCIEX API 150 EX).

Пример 1

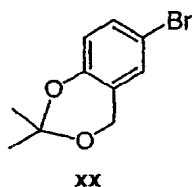
Синтез соединения 1



К 62 мг (0,1 ммоль) соединения **bb** и 0,1 ммоль N^1 -(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламида (от Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals) в 0,15 мл толуола добавляют 9,3 мг (0,015 ммоль) рацемического 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (Aldrich) в 0,15 мл толуола, 4,6 мг (0,05 ммоль) трис(дибензилидинацетон)дипалладия(0) (Aldrich) в 0,1 мл толуола и 29 мг (0,3 ммоль) трет-бутилата натрия, суспендированного в 0,4 мл толуола. Смесь встряхивают и нагревают при 80°C в течение 5 час. Добавляют уксусную кислоту (80% водную, 0,6 мл) и смесь встряхивают и нагревают при 80°C в течение 5 час. Сырую реакционную смесь разбавляют ДМФА до общего объема 2 мл, фильтруют и очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой, применяя автоматическое устройство сбора, реагирующее на массу. Фракции, содержащие продукт, анализируют на аналитическом хроматомасс-спектрометре LC-MS и сушат вымораживанием, получая соль TFA и соединения 1 в виде порошка.

Промежуточное соединение **bb** получают следующим образом.

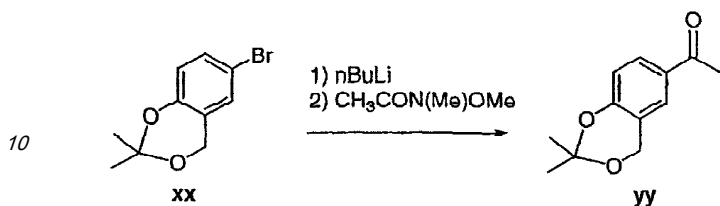
а. Синтез соединения **xx**



К 5-бром-2-гидроксибензиловому спирту (93 г, 0,46 моль, от Aldrich) в 2,0 л 2,2-диметоксипропана добавляют 700 мл ацетона, затем 170 г ZnCl_2 . После перемешивания в течение 18 час добавляют 1,0М водный NaOH до тех пор, пока водная фаза не станет щелочной. К суспензии добавляют 1,5 л диэтилового эфира и органическую фазу

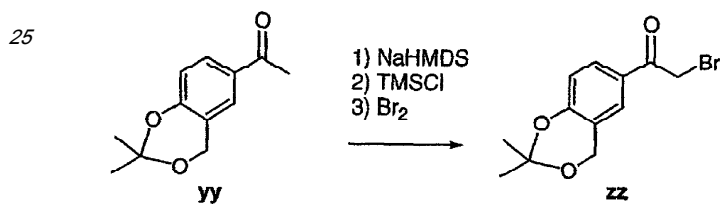
декантируют в делительную воронку. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая соединение **xx** в виде светло-оранжевого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): 7,28 (м, 2H), 6,75 (д, 1H), 4,79 (с, 2H), 1,44 (с, 6H).

5 б. Синтез соединения **yy**



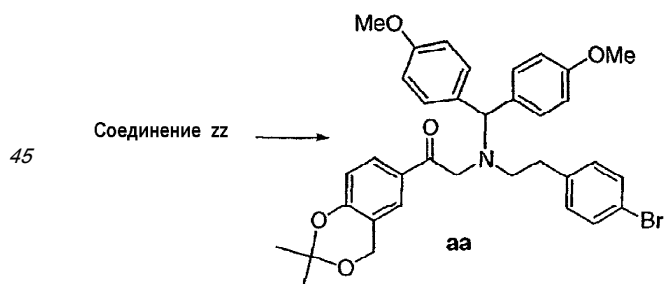
К 110 г (0,46 моль) соединения **xx** в 1,0 л ТГФ при -78°C добавляют при помощи капельной воронки 236 мл (0,51 моль) 2,14М $n\text{-BuLi}$ в гексане. Через 30 мин добавляют 71 г (0,69 моль) N-метил-N-метоксиацетамида (от TCI). Через 2 час реакцию гасят водой, разбавляют 2,0 л 1,0М водным фосфатным буфером ($\text{pH}=7,0$) и экстрагируют один раз диэтиловым эфиром. Фазу диэтилового эфира промывают один раз насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая светло-оранжевое масло. Данное масло растворяют в минимальном объеме этилацетата, разбавляют гексаном и кристаллизуют продукт, получая соединение **yy** в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 7,79 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 6,85 (д, 1H), 4,88 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,56 (с, 6H).

20 с. Синтез соединения **zz**



К 23,4 г (0,113 моль) соединения **yy** в 600 мл ТГФ при -78°C добавляют 135 мл 1,0М NaHMDS в ТГФ (Aldrich). Через 1 час добавляют 15,8 мл (0,124 моль) TMSCl . Еще через 30 мин добавляют 5,82 мл (0,113 моль) брома. Еще через 10 мин реакцию гасят, разбавляя диэтиловым эфиром и выливая на 500 мл 5% водного Na_2SO_3 , предварительно смешанного с 500 мл 5% водного NaHCO_3 . Фазы разделяют и органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая соединение **zz** в виде светло-оранжевого масла, которое отверждают в холодильнике. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 7,81 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 6,88 (д, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 1,56 (с, 6H).

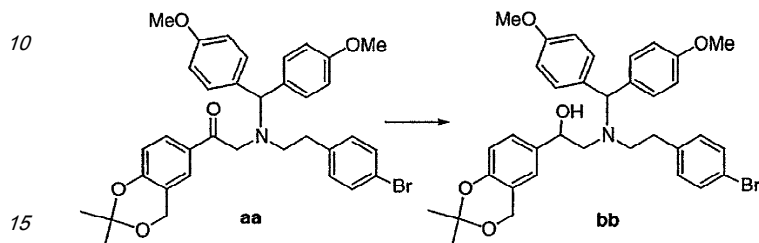
40 д. Синтез соединения **aa**



50 К 32 г (0,113 моль) соединения **zz** в 300 мл метиленхлорида при 0°C добавляют 31,6 мл (0,23 моль) триэтиламина, а затем 16,0 мл (0,10 моль) 4-бромфенетиламина (Aldrich). Через 2 час добавляют 27 г (0,10 моль) 4,4'-диметоксихлордифенилметана. Через 30 мин суспензию распределяют между 50% насыщенным водным NaHCO_3 и диэтиловым эфиром

и разделяют фазы. Органическую фазу промывают один раз водой и один раз насыщенным раствором соли, сушат над K_2CO_3 , фильтруют и концентрируют до оранжевого масла. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле (1400 мл силикагеля, элюируют смесью ацетонитрил/триэтиламин/метилхлорид=3:0,5:96,5), получая соединение **aa** в виде оранжевой пены. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 7,65 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,19 (д, 4H), 6,95 (д, 2H), 6,78 (м, 5H), 5,09 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,73 (м, 1H), 3,66 (с, 6H), 2,71 (м, 4H), 1,45 (с, 6H).

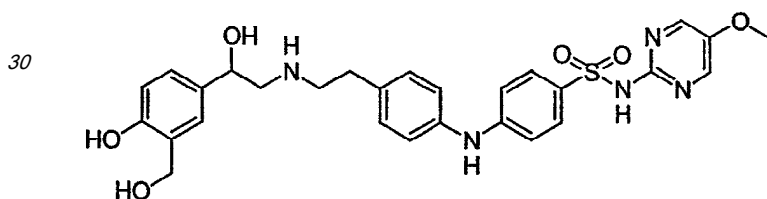
е. Синтез соединения **bb**



К 41 г (65 ммоль) соединения **aa** в 120 мл ТГФ добавляют 200 мл метанола, а затем 2,46 г (65 ммоль) боргидрида натрия. Через 1 час раствор распределяют между 1,0М водным фосфатным буфером (pH=7,0) и диэтиловым эфиром и разделяют фазы. Фазу диэтилового эфира промывают насыщенным раствором соли, сушат над K_2CO_3 , фильтруют и концентрируют до масла. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле (1200 мл силикагеля, элюируют смесью ацетон/триэтиламин/гексаны=18:0,5:81,5), получая соединение **bb** в виде белой пены. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 7,37 (д, 2H), 7,13 (м, 4H), 6,95-6,75 (м, 8H), 6,68 (д, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,56 (м, 1H), 3,67 (д, 6H), 2,55 (м, 4H), 1,42 (с, 6H).

Пример 2

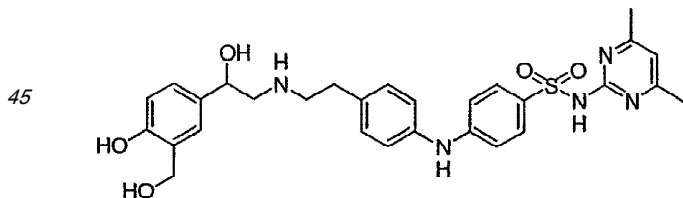
Синтез соединения 2



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N^1 -(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют N^1 -(5-метокси-2-пиримидинил)сульфаниламидом (сульфаметр, доступный от Aldrich), получают соль TFA и соединения 2. m/z : $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{28}H_{31}N_5O_6S$ 566,2; найдено 566,2.

Пример 3

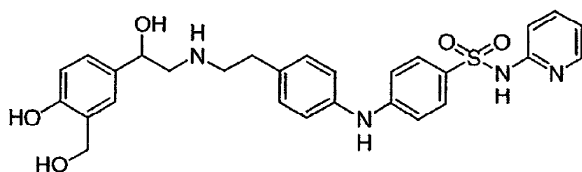
Синтез соединения 3



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N^1 -(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют N^1 -(4,6-диметил-2-пиримидинил)сульфаниламидом (сульфаметазин, доступный от Aldrich), получают соль TFA и соединения 3. m/z : $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{29}H_{33}N_5O_5S$ 564,2; найдено 564,2.

Пример 4Синтез соединения 4

5



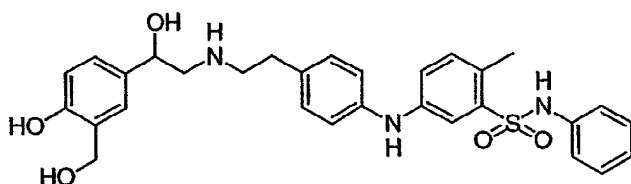
10

Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 2-сульфаниламидопиримидином (сульфапиридин, доступный от Aldrich), получают соль TFA и соединения 4. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₈H₃₀N₄O₅S 535,2; найдено 535,2.

Пример 5Синтез соединения 5

15

20

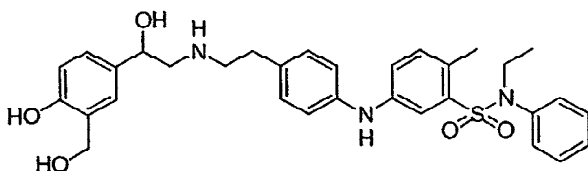


25

Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 5-амино-орто-толуолсульфонанилидом (пара-толуидин-орто-сульфанилид, доступный от Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals), получают соль TFA и соединения 5. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₀H₃₃N₃O₅S 548,2; найдено 548,2.

Пример 6Синтез соединения 6

30



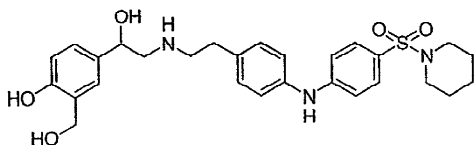
35

Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-аминотолуол-2-сульфетиланилидом (доступен от Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals), получают соль TFA и соединения 6. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₂H₃₇N₃O₅S 576,3; найдено 576,2.

40

Пример 7Синтез соединения 7

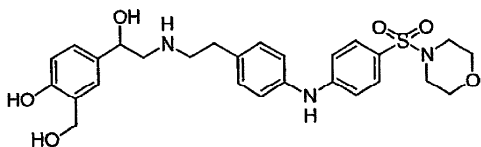
45



50

Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-(пиперидиносульфонил)анилином (доступен от Maybridge), получают соль TFA и соединения 7. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₈H₃₅N₃O₅S 526,2; найдено 526,2.

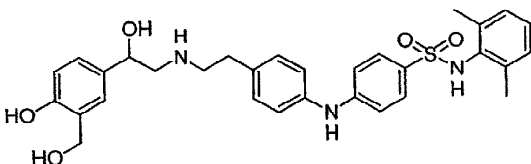
Пример 8Синтез соединения 8



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-(морфолиносulfonyl)анилином (доступен от Maybridge), получают соль TFA и соединения 8. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₇H₃₃N₃O₆S 528,2; найдено 528,2.

Пример 9

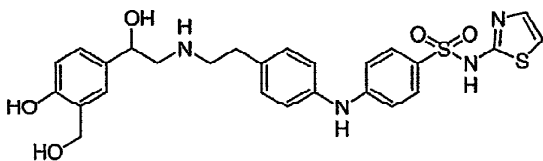
Синтез соединения 9



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют N¹-(2,6-диметилфенил)-4-аминобензол-1-сульфонамидом (доступен от Maybridge), получают соль TFA и соединения 9. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₁H₃₅N₃O₅S 562,2; найдено 562,2.

Пример 10

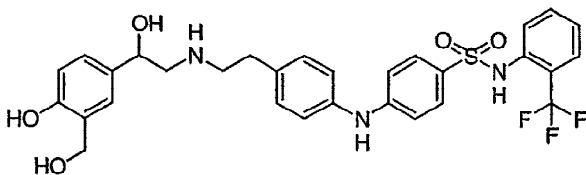
Синтез соединения 10



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют N¹-(2-тиазолил)сульфаниламидом (сульфатиазол, доступный от Aldrich), получают соль TFA и соединения 10.

Пример 11

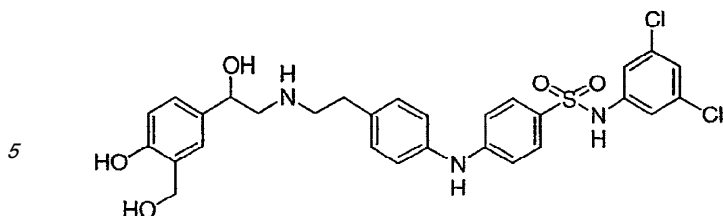
Синтез соединения 11



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют N¹-[2-(трифторметил)фенил]-4-аминобензол-1-сульфонамидом (доступен от Maybridge), получают соль TFA и соединения 11.

Пример 12

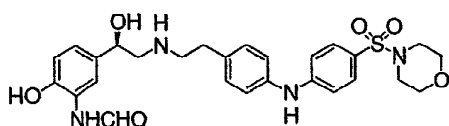
Синтез соединения 12



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют N¹-(3,5-дихлорфенил)-4-аминобензол-1-сульфаниламидом (доступен от Maybridge), получают соль TFA и соединения 12.

Пример 13

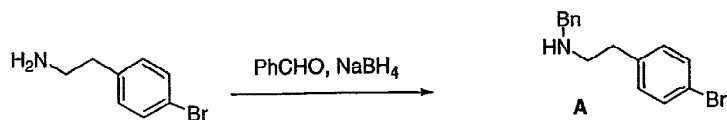
Синтез соединения 13



К смеси 0,69 г (1,83 ммоль) сырого соединения **ee** в 4 мл метанола добавляют 70 мг 10% палладия на угле в токе азота и реакционную смесь встряхивают при 3,515 кг/см² (50 фунт/дюйм²) H₂ в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтруют и остаток очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент от 10 до 50% ацетонитрила в 0,1% водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизируют, получая соль TFA и соединения 12 в виде порошка. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₇H₃₂N₄O₆S 541,2; найдено 541,5.

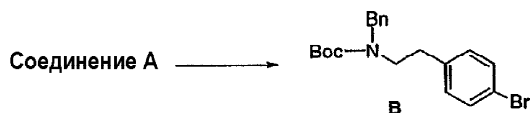
Промежуточное соединение **ee** получают следующим образом.

а. Синтез соединения **A**



К 10,7 г (53,0 ммоль) 4-бромфенетиламина (от Aldrich) в 100 мл толуола добавляют 6,80 г (64 ммоль) бензальдегида. После перемешивания в течение 10 мин мутную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток дважды повторно концентрируют из толуола и растворяют прозрачное масло в 50 мл тетрагидрофурана. Добавляют к раствору 2,0 г (53 ммоль) боргидрида натрия, а затем 20 мл метанола и перемешивают содержимое колбы на водяной бане при температуре окружающей среды в течение одного часа. Добавляют 1,0M HCl до тех пор, пока pH не станет ниже 1. Суспензию перемешивают на бане со льдом в течение 30 мин и твердые вещества отделяют фильтрованием, промывают холодной водой и сушат на воздухе, получая соль гидрохлорид соединения **A** в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 9,40 (с, 2H), 7,50-7,32 (м, 7H), 7,14 (д, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,92 (м, 2H).

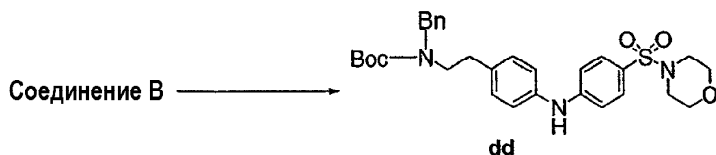
б. Синтез соединения **B**



К 5,0 г (15 ммоль) соединения **A** в 100 мл метанола добавляют 1,70 г (16,5 ммоль) триэтиламина. Раствор охлаждают на бане с водой и льдом и добавляют 3,66 г (16,8 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната. Через 3,5 час раствор концентрируют при пониженном

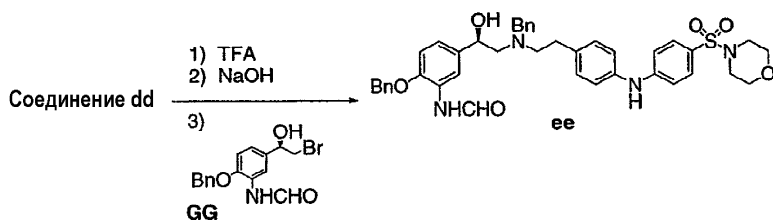
давлении и остаток распределяют между 1,0М водным NaHSO_4 и диэтиловым эфиром, фазы разделяют. Фазу диэтилового эфира промывают водой, а затем насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют, получая соединение **B** (6,1 г, 93%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) : 7,38 (д, 2H), 7,28-7,13 (м, 5H), 7,04 (м, 2H), 4,29 (ушир.с, 2H), 3,20 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

с. Синтез соединения **dd**



В колбу, содержащую 3,4 г (8,8 ммоль) соединения **B**, 2,8 г (11 ммоль) 4-(морфолиносультонил)анилина (от Maybridge), 0,41 г (0,45 ммоль) трис(дибензилидинацетон)дипалладия(0), 0,83 г (1,3 ммоль) рацемического 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила и 1,1 г (11 ммоль) трет-бутилата натрия, добавляют 40 мл толуола и смесь нагревают при 95°C в течение 6 час в атмосфере азота. Смесь разбавляют 200 мл диэтилового эфира и промывают дважды порциями по 100 мл 1,0М водного NaHSO_4 , а затем 100 мл насыщенного водного NaHCO_3 . Фазу диэтилового эфира сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют до темного масла. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле (градиент от 30 до 40% этилацетата в гексане), получая соединение **dd** в виде желтой пены (2,5 г, 51%).

d. Синтез соединения **ee**.

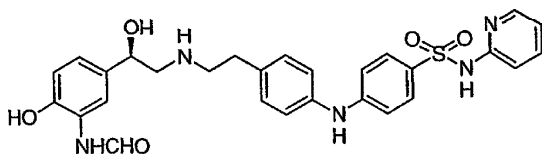


К 0,56 г (0,6 ммоль) соединения **dd** в 6 мл CH_2Cl_2 добавляют 4 мл TFA. Через 15 мин раствор концентрируют, разбавляют 30 мл этилацетата и промывают дважды 1,0N водным гидроксидом натрия. Этилацетатный слой сушат над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют до масла и растворяют в 8 мл смеси метанол:ТГФ=1:1. Добавляют бромгидрин **GG** (340 мг, 0,96 ммоль) и K_2CO_3 (370 мг, 2,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 час. Реакционную смесь концентрируют, остаток разбавляют 30 мл воды и экстрагируют дважды порциями по 30 мл толуола. Толуольные экстракты объединяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток нагревают до 120°C. Через 13 час реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и сырой продукт соединения **dd** переносят на следующую стадию без очистки.

Промежуточный бромгидрин **GG** можно получить, как описано в патенте США № 6268533 В1 и в работе R. Hett и др., *Organic Process Research and Development*, 1998, 2, 96-99. Промежуточный бромгидрин **GG** можно также получить, применяя методики, аналогичные описанным Hong и др., *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 6631; или аналогичные описанным в патенте США № 5495054.

Пример 14

Синтез соединения **ii**

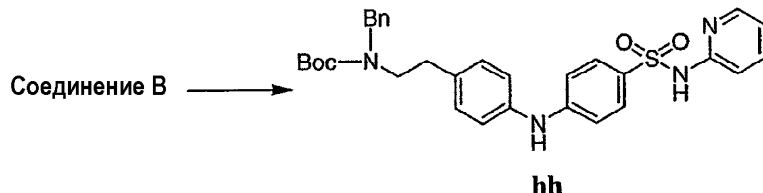


К смеси 0,6 г (0,83 ммоль) соединения **ii** в 25 мл этанола добавляют 200 мг 10%

палладия на угле в токе азота и реакционную смесь оставляют перемешиваться под H_2 при атмосферном давлении в течение 5 дней. Реакционную смесь фильтруют и остаток очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент от 10 до 50% ацетонитрила в 0,1% водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизируют, получая соль TFA и соединения **14** в виде порошка. m/z : $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{28}H_{29}N_5O_5S$ 548,2; найдено 548,3.

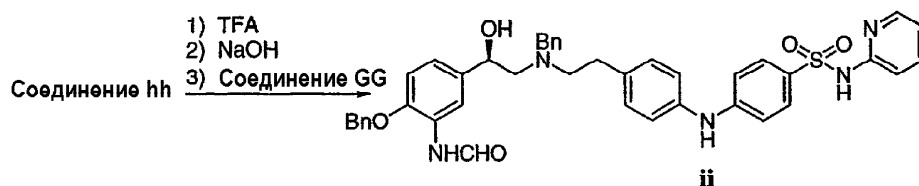
Промежуточный продукт **ii** получают следующим образом.

а. Синтез соединения **hh**



В колбу, содержащую 3,4 г (8,8 ммоль) соединения **B** (пример 13, часть b), 2,0 г (8,0 ммоль) сульфапиридина (от Aldrich), 0,37 г (0,40 ммоль) трис(дибензилидинацетон)дипалладия(0), 0,75 г (1,2 ммоль) рацемического 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила и 2,31 г (24,0 ммоль) трет-бутилата натрия, добавляют 40 мл толуола и смесь нагревают при 90°C в течение 18 час в атмосфере азота. Смесь разбавляют 200 мл метиленхлорида и промывают 100 мл насыщенного водного $NaHCO_3$, а затем 100 мл насыщенного водного $NaCl$. Органическую фазу сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Масло очищают хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 5% метанола в метиленхлориде), получая соединение **hh** в виде оранжевого твердого вещества.

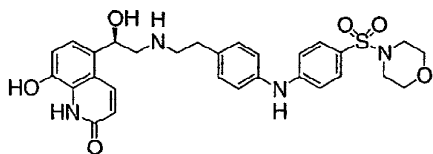
б. Синтез соединения **ii**



К 4,5 г (8,1 ммоль) соединения **hh** в 20 мл CH_2Cl_2 добавляют 1,5 мл TFA. Через 1 час раствор концентрируют, подщелачивают 1,0N водным гидроксидом натрия и экстрагируют дважды метиленхлоридом, а затем этилацетатом. Органические слои объединяют, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют до масла. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле (градиент от 2 до 10% метанола в метиленхлориде). Очищенный продукт растворяют в 10 мл смеси метанол:ТГФ=1:1. Добавляют бромгидрин **GG** (пример 13, часть d) (364 мг, 1,04 ммоль) и K_2CO_3 (378 мг, 2,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 час. Реакционную смесь концентрируют, остаток разбавляют 30 мл воды и экстрагируют дважды порциями по 30 мл толуола. Тoluольные экстракты объединяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток нагревают до 120°C. Через 2 час реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (градиент от 5 до 10% метанола в метиленхлориде), получая соединение **ii** в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

Пример 15

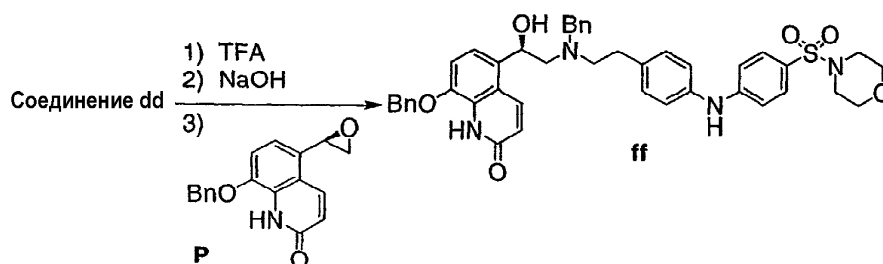
Синтез соединения **15**



К 610 мг (0,82 ммоль) соединения **ff** в 5,0 мл уксусной кислоты добавляют 92 мг 10% палладия на угле. Реакционную смесь встряхивают при 2,812 кг/см² (40 фунт/дюйм²) Н₂ в течение 20 час. Смесь фильтруют и фильтрат очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент от 10 до 40% ацетонитрила в 0,1% водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизируют, получая соль TFA и соединения **15** в виде порошка. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₉H₃₂N₄O₆S 565,2; найдено 565,3.

Промежуточное соединение **ff** получают следующим образом.

а. Синтез соединения **ff**

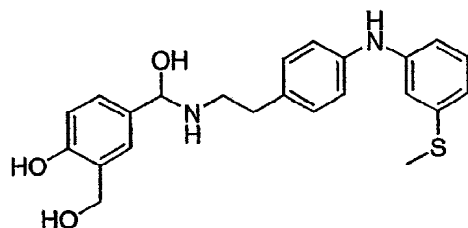


К 0,91 г (1,6 ммоль) соединения **dd** (пример 13, часть с) в 8 мл CH₂Cl₂ добавляют 6 мл TFA. Через 15 мин раствор концентрируют, разбавляют 30 мл этилацетата и промывают дважды 1,0N водным гидроксидом натрия. Этилацетатный слой сушат над MgSO₄, фильтруют, концентрируют до коричневого масла. Данное масло растворяют в 6,0 мл изопропанола и добавляют 375 мг (1,3 ммоль) эпоксида **P**. Раствор нагревают до 70°C. Через 24 час раствор концентрируют и продукт очищают хроматографией на силикагеле (3% метанол в CH₂Cl₂). Чистые фракции объединяют и концентрируют, получая соединение **ff** в виде желтой пены.

Промежуточный эпоксид **P** можно получить, как описано в публикации международной патентной заявки № WO 95/25104; и в EP 0147719 A2 и EP0147791 B.

Пример 16

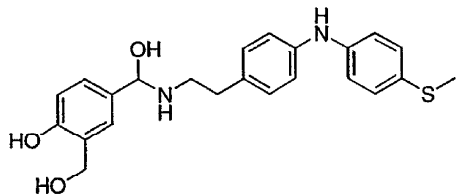
Синтез соединения 16



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 3-(метилтио)анилином (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **16**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₄H₂₈N₂O₃S 425,2; найдено 425,1.

Пример 17

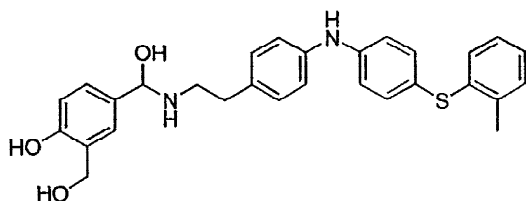
Синтез соединения 17



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-(метилтио)анилином (от Aldrich), получают соль TFA и соединения 17. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₄H₂₈N₂O₃S 425,2; найдено 425,1.

Пример 18

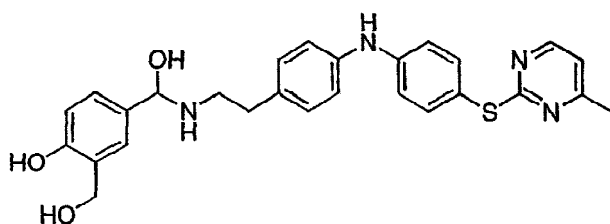
Синтез соединения 18



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-(мета-толилтио)анилином (от Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals), получают соль TFA и соединения 18. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₀H₃₂N₂O₃S 501,2; найдено 501,2.

Пример 19

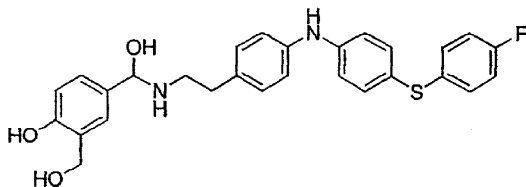
Синтез соединения 19



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-[(4-метилпиримидин-2-ил)тио]бензоламином (от Peakdale), получают соль TFA и соединения 19. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₈H₃₀N₄O₃S 503,2; найдено 503,1.

Пример 20

Синтез соединения 20

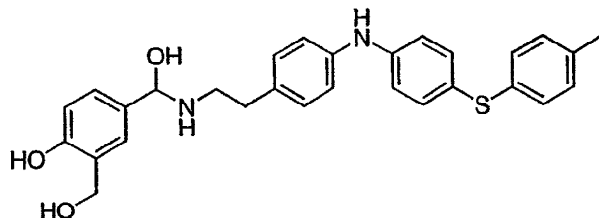


Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-[(4-фторфенил)сульфонил]анилином (от Bionet), получают соль TFA и соединения 20.

Пример 21

Синтез соединения 21

5



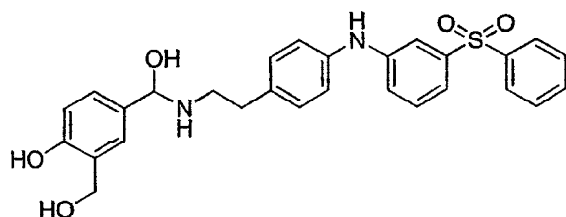
10

Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-[(4-метилфенил)сульфонил]анилином (от Bionet), получают соль TFA и соединения 21.

Пример 22

Синтез соединения 22

15



20

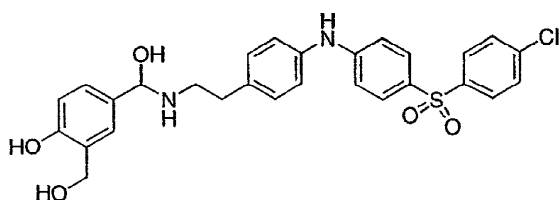
Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 3-аминодифенилсульфоном (от Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals), получают соль TFA и соединения 22. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₉H₃₀N₂O₅S 519,2; найдено 519,2.

25

Пример 23

Синтез соединения 23

30



35

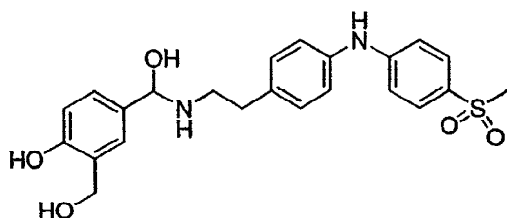
Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-(4-хлорбензолсульфонил)фениламино (от Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals), получают соль TFA и соединения 23. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₉H₂₉ClN₂O₅S 553,2; найдено 553,1.

40

Пример 24

Синтез соединения 24

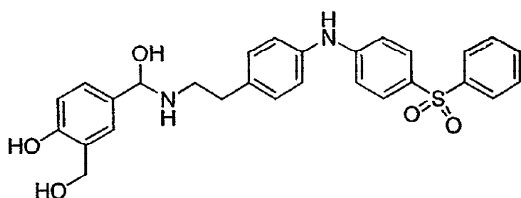
45



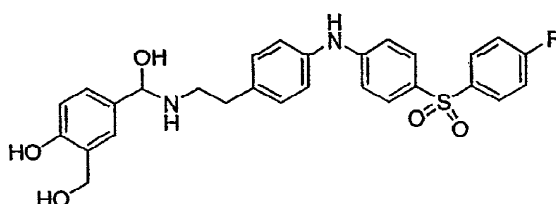
50

Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-(метилсульфонил)анилином (от Maybridge), получают соль TFA и соединения 24. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₄H₂₈N₂O₅S 457,2; найдено 457,1.

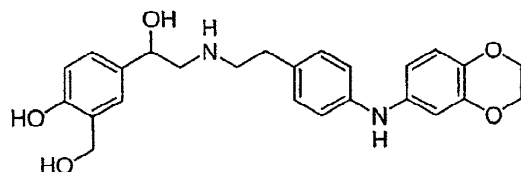
Пример 25

Синтез соединения 25

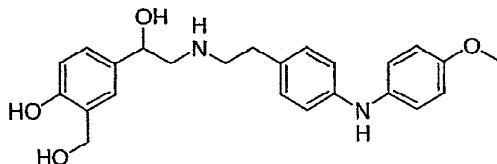
Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-(фенилсульфонил)анилином (от Maybridge), получают соль TFA и соединения **25**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₉H₃₀N₂O₅S 519,2; найдено 519,2.

Пример 26Синтез соединения 26

Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-[(4-фторфенил)сульфонил]анилином (от Maybridge), получают соль TFA и соединения **26**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₉H₂₉FN₂O₅S 537,2; найдено 537,1.

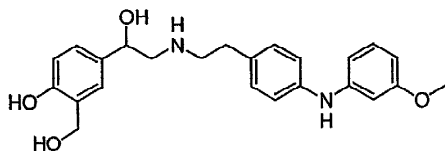
Пример 27Синтез соединения 27

Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 3,4-этилендиоксианилином (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **27**.

Пример 28Синтез соединения 28

Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-метоксианилином (пара-анизидин, доступный от Aldrich), получают соль TFA и соединения **28**.

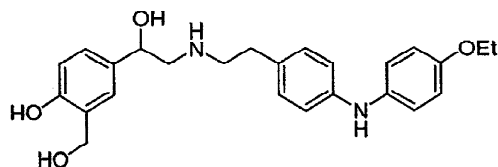
Пример 29Синтез соединения 29



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 3-этоксанилином (мета-анизидин от Aldrich), получают соль TFA и соединения **29**.

Пример 30

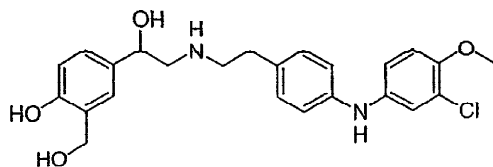
Синтез N-{2-[4-(4-этоксифенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламина (30)



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 1-амино-4-этоксibenзолом (пара-фенетидин, доступный от Aldrich), получают соль TFA и соединения **30**.

Пример 31

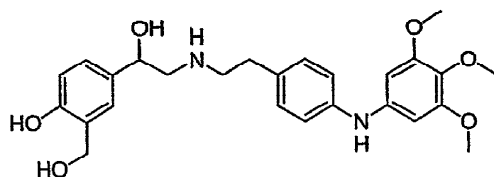
Синтез соединения 31



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 3-хлор-4-метоксианилином (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **31**.

Пример 32

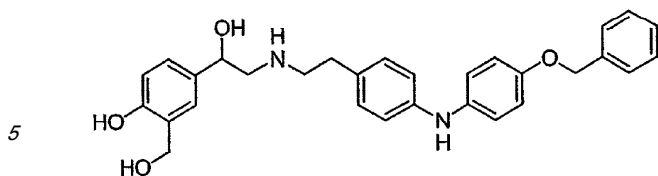
Синтез соединения 32



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 3,4,5-триметоксианилином (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **32**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₆H₃₂N₂O₆ 469,2; найдено 469,2.

Пример 33

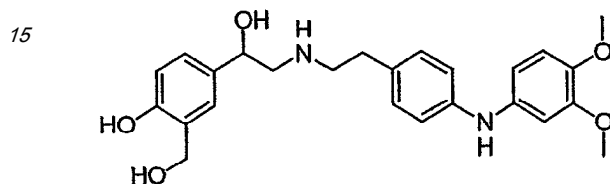
Синтез соединения 33



10 Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют гидрохлоридом 4-бензилоксианилина (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **33**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₀H₃₂N₂O₄ 485,2; найдено 485,2.

Пример 34

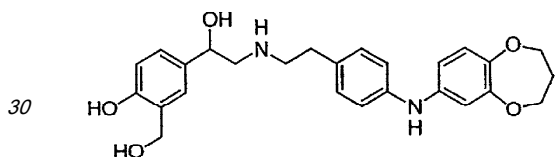
Синтез соединения 34



20 Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 3,4-диметоксианилином (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **34**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₅H₃₀N₂O₅ 439,2; найдено 439,2.

Пример 35

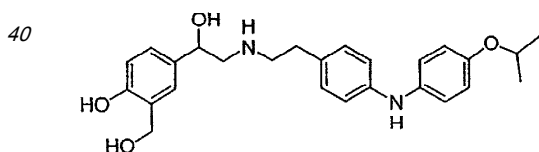
Синтез соединения 35



35 Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 3,4-(триметилендиокси)анилином (от Maybridge), получают соль TFA и соединения **35**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₆H₃₀N₂O₅ 451,2; найдено 451,2.

Пример 36

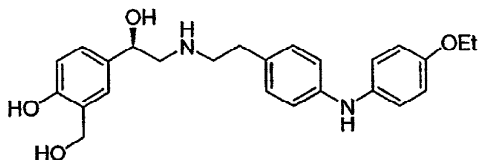
Синтез соединения 36



45 Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-изопропоксианилином (от TCI America), получают соль TFA и соединения **36**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₆H₃₂N₂O₄ 437,2; найдено 437,2.

Пример 37

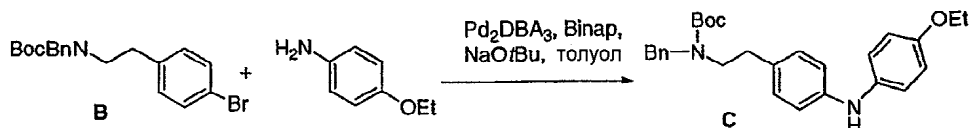
50 Синтез N-{2-[4-(4-этоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламина (37)



К смеси 3,0 г (4,98 ммоль) соединения **F**, полученного ниже в части с, в 70 мл этанола добавляют 1,0 г 10% палладия на угле в токе азота. К колбе подсоединяют баллон с газообразным водородом и реакционную смесь энергично перемешивают в течение 1,5 час. Реакционную смесь фильтруют через целит, используя метанол для промывания, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 40 мл смеси изопропанол/метанол = 1/1, добавляют 2,74 мл 4М HCl в диоксане и продукт осаждают в виде ди-HCl-соли, добавляя раствор к большому объему EtOAc. Твердые вещества отделяют фильтрованием, получая ди-HCl-соль соединения **37** в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,94 (ушир.с, 1H), 8,63 (ушир.с, 1H), 6,97-6,67 (м, 11H), 4,76 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,29 (ушир, 4H), 3,87 (дд, 2H), 3,02-2,76 (м, 6H), 1,22 (т, 3H); m/z : $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 423,2; найдено 423,2.

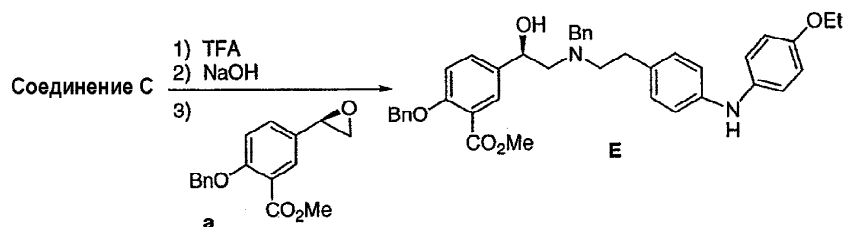
Промежуточное соединение **F** получают следующим образом.

а. Синтез соединения **C**



В колбу, содержащую 3,0 г (7,7 ммоль) соединения **B** (пример 13, часть b), 1,26 г (9,1 ммоль) пара-фенетидина (4-этоксанилин, доступный от Aldrich), 0,32 г (0,35 ммоль) трис(дипалладидацетон)дипалладия(0), 0,65 г (1,05 ммоль) рацемического 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила и 0,88 г (9,1 ммоль) трет-бутилата натрия, добавляют 35 мл толуола и смесь нагревают при 95°C в течение 5,5 час в атмосфере азота. Смесь распределяют между 1,0М водным NaHSO_4 и диэтиловым эфиром и разделяют фазы. Фазу диэтилового эфира разбавляют одним объемом гексана и промывают один раз 1,0М водным NaHSO_4 и один раз насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют до темного масла. Данное масло очищают хроматографией, применяя в качестве элюента смесь 15% EtOAc/85% гексана и получая 2,52 г (73%) соединения **C** в виде темно-оранжевого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,64 (с, 1H), 7,28-7,13 (м, 5H), 6,91-6,72 (м, 8H), 4,27 (с, 2H), 3,92 (кв, 2H), 3,25 (с, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,21 (т, 3H); m/z : $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ 447,3; найдено 447,8.

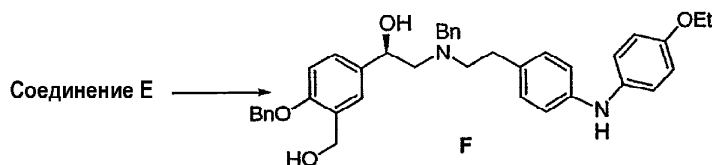
б. Синтез соединения **E**



К 2,93 г (6,56 ммоль) соединения **C** в 15 мл CH_2Cl_2 при 0°C добавляют 15 мл трифторуксусной кислоты. Через 40 мин раствор концентрируют при пониженном давлении и остаток распределяют между 1М NaOH и EtOAc. Фазы разделяют и фазу EtOAc промывают один раз водой и один раз насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют до оранжевого масла. Данное масло растворяют в 20 мл изопропанола, добавляют 1,86 г (6,56 ммоль) эпоксида **a** и раствор нагревают при 78°C в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при

пониженном давлении, получая соединение **E** в виде оранжевого масла, которое используют на следующей стадии без очистки.

с. Синтез соединения **F**



10 К 6,56 ммоль сырого соединения **E** с предыдущей стадии в 40 мл тетрагидрофурана при 0°C добавляют 16,4 мл (16,4 ммоль) 1М литийалюминийгидрида в тетрагидрофуране.

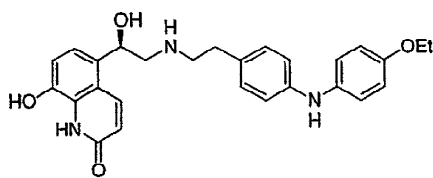
Через 2 час реакцию гасят, медленно добавляя декагидрат сульфата натрия. Суспензию разбавляют диэтиловым эфиром, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до

15 оранжевого масла. Данное масло очищают хроматографией, применяя в качестве элюента смесь 50% EtOAc/50% гексана и получая соединение **F** в виде не совсем белой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,61 (с, 1H), 7,37-6,71 (м, 21H), 5,02 (с, 2H), 4,94 (м, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,48 (д, 2H), 3,85 (дд, 2H), 3,63 (дд, 2H), 2,53 (м, 6H), 1,21 (т, 3H).

Промежуточный эпоксид **a** можно получить, как описано в работе R. Hett и др., *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 9357-9378.

Пример 38

Синтез N-{2-[4-(4-этоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**38**)

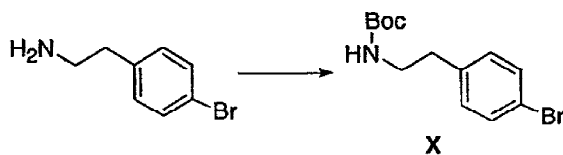


30 К раствору 200 мг (0,36 ммоль) соединения **Q** в 5,0 мл метанола добавляют 45 мг 10% палладия на угле. Реакционную смесь помещают в атмосферу газообразного H₂ при 1 атмосфере. Через 20 час добавляют еще 25 мг 10% палладия на угле и реакционную смесь перемешивают в 1 атмосфере H₂ еще в течение 24 час, после чего реакционную смесь

35 фильтруют. Фильтрат концентрируют и очищают методом препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент 15-50% ацетонитрила в 0,1% TFA). Фракции, содержащие твердый продукт, объединяют и лиофилизируют, получая соль TFA и соединения **6** в виде порошка. Образец соли TFA (39,7 мг) растворяют в ацетонитриле (1,0 мл), разбавляют водой (2,0 мл) и затем 0,1N HCl (5,0 мл). Раствор замораживают и лиофилизируют, получая соль гидрохлорид соединения **38** (38,3 мг) в виде желтого порошка. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,5 (ушир.с, 2H), 9,20 (ушир.с, 1H), 8,75 (ушир.с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,95-7,05 (м, 5H), 6,80-6,90 (м, 4H), 6,56 (д, 1H), 5,40 (дд, 1H), 3,95 (кв, 2H), 2,95 3,18 (м, 4H), 2,80-2,95 (м, 2H), 1,29 (т, 3H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₇H₂₉N₃O₄ 460,22; найдено 460,2.

Промежуточное соединение **Q** получают следующим образом.

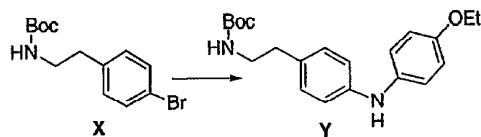
а. Синтез соединения **X**



К 7,03 г (35,1 ммоль) 4-бромфенетиламина (Sigma-Aldrich) в 60 мл ТГФ добавляют 8,6 г (39,4 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната. Через 10 мин раствор концентрируют при

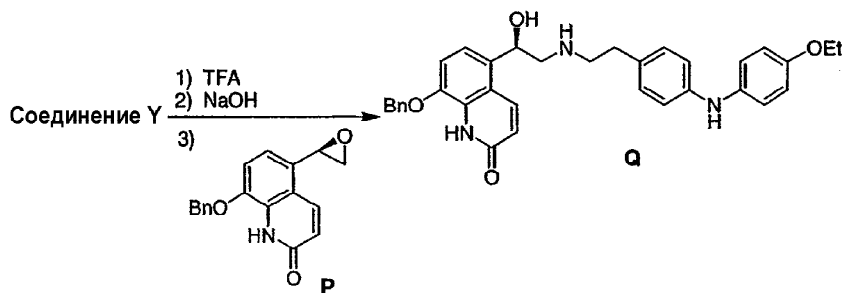
пониженном давлении и распределяют остаток между насыщенным водным бикарбонатом натрия и этилацетатом. Этилацетатную фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая соединение X в виде белого твердого вещества.

5 б. Синтез соединения Y



В колбу, содержащую 1,2 г (4,1 ммоль) соединения X, 0,72 г (5,3 ммоль) пара-фенетидина (4-этоксанилин, Sigma-Aldrich), 0,19 г (0,35 ммоль) трис(дибензилидиацетон)дипалладия(0), 0,38 г (0,61 ммоль) рацемического 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила и 0,51 г (5,3 ммоль) трет-бутилата натрия, добавляют 35 мл толуола и смесь нагревают при 95°C в течение 16 час в атмосфере азота. Смесь распределяют между 1,0М водным NaHSO_4 и диэтиловым эфиром. Фазу диэтилового эфира промывают один раз насыщенным NaHCO_3 и один раз насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют до темного масла. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента смесь 15% EtOAc /85% гексана и получая соединение Y в виде темно-оранжевого масла.

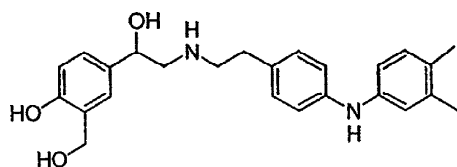
с. Синтез соединения Q



К 1,0 г (2,8 ммоль) соединения Y в 5 мл CH_2Cl_2 добавляют 4 мл TFA. Через 15 мин раствор концентрируют, разбавляют 50 мл изопропилацетата и промывают дважды 1,0М водным NaOH. Изопропилацетатный слой сушат над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют до коричневого масла. Данное масло растворяют в 5,0 мл изопропанола и добавляют 390 мг (1,3 ммоль) эпоксида P (пример 15, часть а). Раствор нагревают до 70°C. Через 36 час раствор концентрируют и очищают продукт методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент 20-70% ацетонитрила в 0,1% TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и концентрируют, удаляя ацетонитрил. Водный остаток разбавляют насыщенным раствором соли и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой сушат над MgSO_4 и концентрируют, получая соединение Q в виде желтой пены.

Пример 39

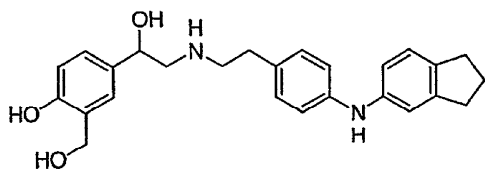
Синтез соединения 39



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N^1 -(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 3,4-диметиланилином (от Aldrich), получают соль TFA и соединения 39.

Пример 40

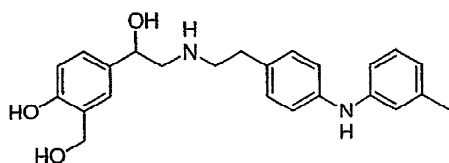
Синтез соединения 40



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 5-аминоинданом (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **40**.

Пример 41

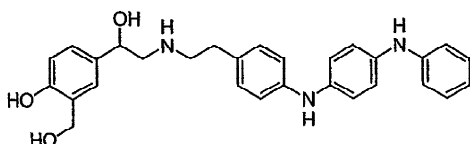
Синтез соединения 41



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют мета-толуидином (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **41**.

Пример 42

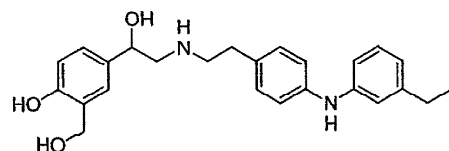
Синтез соединения 42



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-аминодифениламино (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **42**.

Пример 43

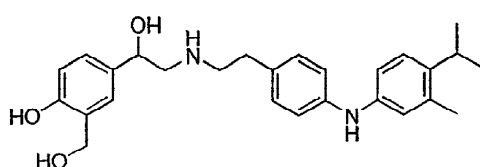
Синтез соединения 43



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 3-этиланилином (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **43**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₅H₃₀N₂O₃ 407,2; найдено 407,2.

Пример 44

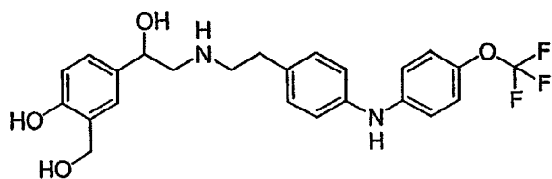
Синтез соединения 44



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют гидрохлоридом 3-метил-4-изопропиланилина (от Avocado Chemicals), получают соль TFA и соединения **44**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₇H₃₄N₂O₃ 435,3; найдено 435,2.

Пример 45

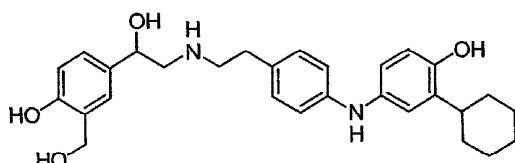
Синтез соединения 45



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-(трифторметокси)анилином (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **45**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₄H₂₅F₃N₂O₄ 463,2; найдено 463,2.

Пример 46

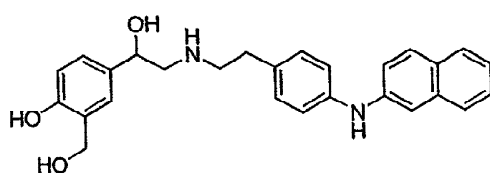
Синтез соединения 46



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-амино-2-циклогексилфенолом (от Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals), получают соль TFA и соединения **46**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₉H₃₆N₂O₄ 477,3; найдено 477,2.

Пример 47

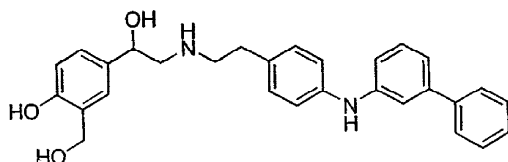
Синтез соединения 47



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 2-нафтиламином (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **47**.

Пример 48

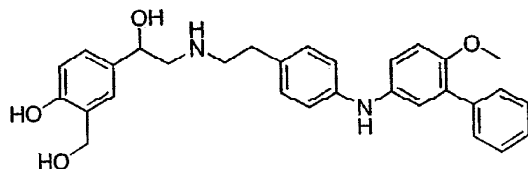
Синтез N-{2-[4-(3-фенилфенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламина (48)



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 3-аминобифенилом (от Trans World Chemicals, Inc.), получают соль TFA и соединения **48**.

Пример 49

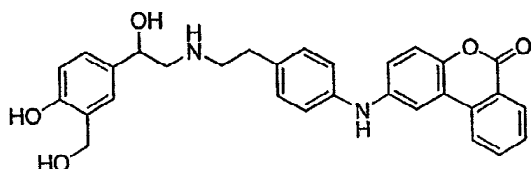
Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламина (49)



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют гидрохлоридом 3-фенил-пара-анизида (от Trans World Chemicals, Inc.), получают соль TFA и соединения **49**.

Пример 50

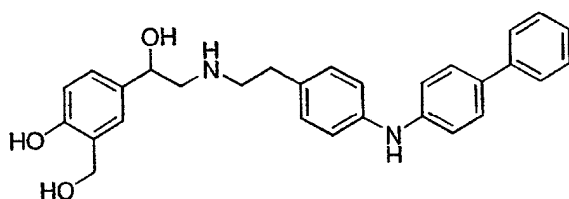
Синтез соединения 50



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 6-амино-3,4-бензокумарином (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **50**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₀H₂₈N₂O₅ 497,2; найдено 497,1.

Пример 51

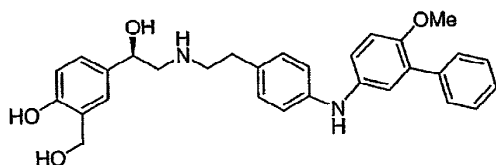
Синтез соединения 51



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N¹-(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 4-аминобифенилом (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **51**. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₉H₃₀N₂O₃ 455,2; найдено 455,2.

Пример 52

Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламина (52)



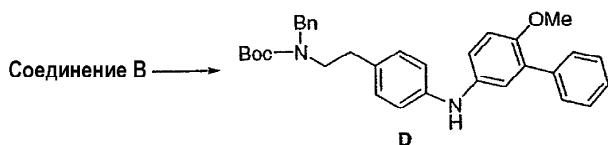
К 2,0 г (3,10 ммоль) соединения **Н** в 50 мл этанола добавляют 0,70 г 10% палладия на угле в токе азота. К колбе подсоединяют баллон с газообразным водородом и реакционную смесь энергично перемешивают в течение 1,5 час. Реакционную смесь фильтруют через целит, используя метанол для промывания, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20 мл изопропанола, добавляют 1,65 мл 4,0N HCl в диоксане и продукт осаждают, добавляя данный раствор к большому объему диэтилового эфира. Твердые вещества отделяют фильтрованием, получая 1,43 г (80%) соли гидрохлорида соединения **52** в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,4 (ушир, 1H), 9,01 (ушир.с, 1H), 8,65 (ушир.с, 1H), 7,39-7,22 (м, 6H),

6,99-6,83 (м, 8H), 6,69 (д, 1H), 5,45 (ушир, 4H), 4,77 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,02-2,78 (м, 6H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₀H₃₂N₂O₄ 485,2; найдено 485,4.

Промежуточное соединение **H** получают следующим образом.

а. Синтез соединения **D**

5



10

В колбу, содержащую 3,91 г (10 ммоль) соединения **B** (пример 13, часть b), 3,06 г (13 ммоль) гидрохлорида 4-метокси-3-фениланилина (от TCI), 0,46 г (0,5 ммоль) трис(дибензилидиацетон)дипалладия(0), 0,93 г (1,5 ммоль) рацемического 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила и 2,21 г (23 ммоль) трет-бутилата натрия, добавляют 50 мл толуола и смесь нагревают при 95°C в течение 5,5 час в атмосфере

15

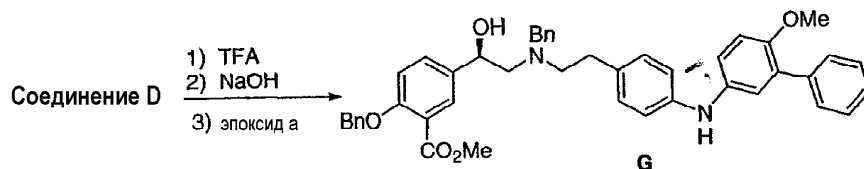
азота. Смесь распределяют между 1,0М водным NaHSO₄ и диэтиловым эфиром и разделяют фазы. Фазу диэтилового эфира разбавляют одним объемом гексана и промывают один раз 1,0М водным NaHSO₄ и один раз насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до темного масла. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента смесь 12% EtOAc/88%

20

гексана и получая соединение **D** в виде желтой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,76 (с, 1H), 7,38-7,13 (м, 10H), 6,95-6,81 (м, 7H), 4,28 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,16 (м, 2H), 2,53 (м, 2H), 1,29 (с, 9H).

б. Синтез соединения **G**

25



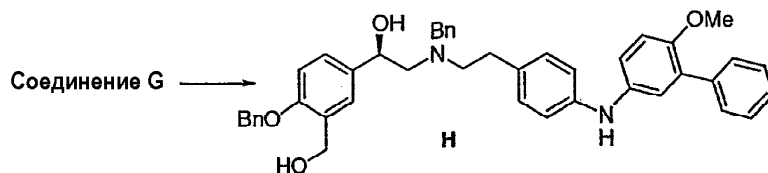
30

К 2,60 г (5,11 ммоль) соединения **D** в 15 мл CH₂Cl₂ при 0°C добавляют 15 мл трифторуксусной кислоты. Через 40 мин раствор концентрируют при пониженном давлении и распределяют остаток между 1М водным NaOH и EtOAc. Фазы разделяют и фазу EtOAc промывают один раз водой и один раз насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до оранжевого остатка. Данный остаток растворяют в 15 мл изопропанола, добавляют 1,45 г (5,11 ммоль) эпоксиды **а** (пример 37, часть b) и нагревают раствор при 78°C в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении, получая соединение **G** в виде оранжевого масла, которое используют на следующей стадии без очистки.

35

с. Синтез соединения **H**

40



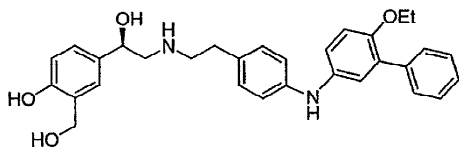
45

К 5,11 ммоль сырого соединения **G** с предыдущей стадии в 40 мл тетрагидрофурана при 0°C добавляют 12,7 мл (12,7 ммоль) 1,0М литийалюминийгидрида в тетрагидрофуране. Через 2 час реакцию гасят, медленно добавляя декагидрат сульфата натрия. Суспензию разбавляют диэтиловым эфиром, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до оранжевого масла. Данное масло очищают хроматографией, применяя в качестве элюента смесь 50% EtOAc/50% гексана и получая 20 г соединения **H** в виде белой пены (61%, 2 стадии). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) : 7,72 (с, 1H), 7,38-6,77 (м, 25H), 5,00 (с, 2H), 4,92 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,45 (д, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,52 (м, 6H).

50

Пример 53

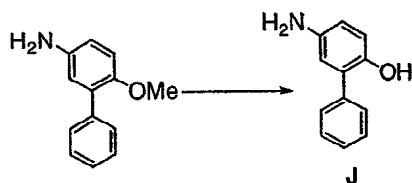
Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-этоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламина (53)



К смеси 825 мг (1,22 ммоль) соединения **N** в 15 мл этанола добавляют 260 мг 10% палладия на угле в токе азота. К колбе подсоединяют баллон с газообразным водородом и реакционную смесь энергично перемешивают в течение 3 час. Реакционную смесь фильтруют через целит, используя метанол для промывания, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 10 мл изопропанола, добавляют 0,67 мл 4,0М НСl в диоксане и осаждают продукт, добавляя данный раствор к большому объему EtOAc. Твердые вещества отделяют фильтрованием, получая соль гидрохлорид соединения **53** в виде белого твердого вещества. m/z : $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{31}H_{32}N_2O_4$ 499,3; найдено 499,3.

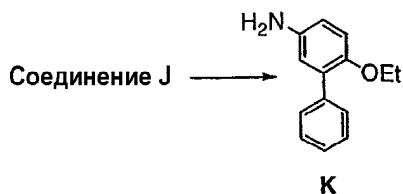
Промежуточное соединение **N** получают следующим образом.

а. Синтез соединения **J**



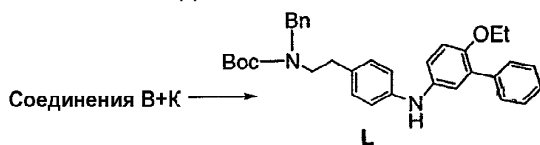
4,84 г (20,5 ммоль) гидрохлорида 4-метокси-3-фениланилина (от TCI) распределяют между диэтиловым эфиром и 1,0М водным NaOH и разделяют фазы. Фазу диэтилового эфира промывают один раз водой и один раз насыщенным раствором соли, сушат над K_2CO_3 , фильтруют и концентрируют до коричневого твердого вещества. Данное твердое вещество растворяют в 100 мл CH_2Cl_2 , раствор охлаждают до 0°C и добавляют 21,2 г (84,6 ммоль) трибромида бора. Через 20 мин реакционную смесь выливают на 500 мл льда и перемешивают смесь в течение ночи. Смесь дважды промывают EtOAc для удаления окисленных веществ и EtOAc-фазы отбрасывают. Кислотную фазу подщелачивают твердым $NaHCO_3$ и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные EtOAc-фазы промывают один раз насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют, получая 2,48 г соединения **J** в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 8,37 (с, 1H), 7,41-7,14 (м, 5H), 6,57-6,32 (м, 3H), 4,45 (с, 2H).

б. Синтез соединения **K**



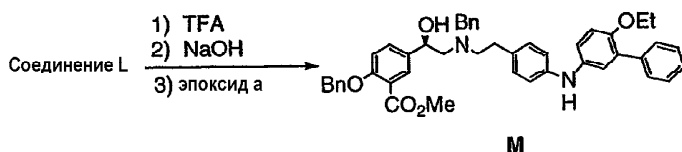
К 2,28 г (12,2 ммоль) соединения **J** в 45 мл диметилформамида при 0°C добавляют 734 мг (18,4 ммоль) 60% NaH в масле. Через 10 мин добавляют 1,90 г (12,2 ммоль) йодэтана. Через 20 мин раствор распределяют между диэтиловым эфиром и 5% водным Na_2SO_3 и разделяют фазы. Фазу диэтилового эфира промывают один раз 1,0М водным NaOH, один раз водой и один раз насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют, получая соединение **K** в виде темно-коричневого масла. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 7,37-7,19 (м, 5H), 6,73 (д, 1H), 6,47-6,42 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,73 (квartet, 2H), 1,07 (т, 3H).

с. Синтез соединения L



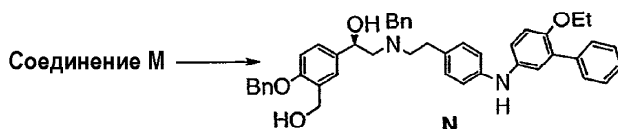
В колбу, содержащую 3,97 г (10,7 ммоль) соединения **В** (пример 13, часть b), 2,27 г (12,2 ммоль) соединения **К**, 0,46 г (0,5 ммоль) трис(дибензилидинацетон)дипалладия(0), 0,95 г (1,5 ммоль) рацемического 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила и 1,27 г (13,3 ммоль) трет-бутилата натрия, добавляют 48 мл толуола и смесь нагревают при 95°C в течение 5,5 час в атмосфере азота. Смесь распределяют между 1,0М водным NaHSO₄ и диэтиловым эфиром и разделяют фазы. Фазу диэтилового эфира разбавляют одним объемом гексана и промывают один раз 1,0М водным NaHSO₄ и один раз насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до темного масла. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента смесь 10% EtOAc/90% гексана и получая 4,13 г (77%) соединение **L** в виде желтой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,76 (с, 1H), 7,42-7,13 (м, 10H), 6,93-6,81 (м, 7H), 4,27 (с, 2H), 3,86 (кв, 2H), 3,25 (м, 2H), 2,53 (м, 2H), 1,28 (с, 9H), 1,13 (т, 3H).

d. Синтез соединения M



К 1,40 г (2,68 ммоль) соединения **L** в 15 мл CH₂Cl₂ при 0°C добавляют 15 мл трифторуксусной кислоты. Через 40 мин раствор концентрируют при пониженном давлении и распределяют остаток между 1,0М водным NaOH и EtOAc. Фазы разделяют и EtOAc-фазу промывают один раз водой и один раз насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до оранжевого остатка. Данный остаток растворяют в 15 мл изопропанола, добавляют 1,45 г (2,68 ммоль) эпексида **а** (пример 37, часть b) и нагревают раствор при 78°C в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении, получая оранжевое масло, которое используют далее без анализа.

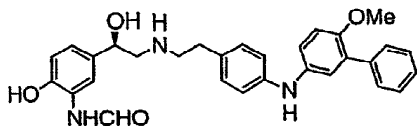
е. Синтез соединения N



К 2,68 ммоль сырого соединения **M** в 20 мл тетрагидрофурана при 0°C добавляют 7,0 мл (7,0 ммоль) 1,0М литийалюминийгидрида в тетрагидрофуране. Через 2 час реакцию гасят, медленно добавляя декагидрат сульфата натрия. Суспензию разбавляют диэтиловым эфиром, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до оранжевого масла. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента смесь 50% EtOAc/50% гексана и получая 835 мг соединение **N** в виде белой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) : 7,73 (с, 1H), 7,42-6,77 (м, 25H), 5,00 (с, 2H), 4,93 (м, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,47 (м, 2H), 3,86 (кв, 2H), 3,62 (м, 2H), 2,55 (м, 6H), 1,13 (т, 3H).

Пример 54

Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламина (54)



5

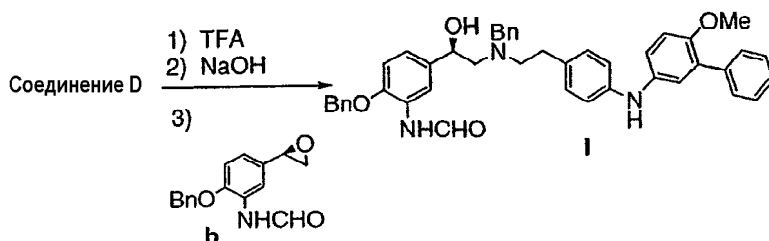
К смеси 1,24 г (1,83 ммоль) соединения I в 30 мл этанола и 20 мл метанола добавляют 400 мг 10% палладия на угле в токе азота. К колбе подсоединяют баллон с газообразным водородом и реакционную смесь энергично перемешивают в течение 1,5 час. Реакционную смесь фильтруют через целит, используя метанол для промывания, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20 мл изопропанола, добавляют 0,21 мл 4,0М HCl в диоксане и осаждают продукт, добавляя данный раствор к большому объему EtOAc. Твердые вещества отделяют фильтрованием, получая 447 мг соли гидрохлорида соединения **54** в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) : 10,03 (ушир.с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,81 (ушир.с, 1H), 8,59 (ушир.с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,39-7,20 (м, 5H), 6,99-6,79 (м, 10H), 4,75 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,03-2,72 (м, 6H); m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 498,2; найдено 498,5.

10

15

Промежуточное соединение I получают следующим образом.

а. Синтез соединения I



20

25

К 944 мг (1,85 ммоль) соединения D (пример 52, часть а) в 6 мл CH_2Cl_2 при 0°C добавляют 6 мл трифторуксусной кислоты. Через 40 мин раствор концентрируют при пониженном давлении и распределяют остаток между 1,0М водным NaOH и EtOAc. Фазы разделяют и EtOAc-фазу промывают один раз водой и один раз насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют до оранжевого масла.

30

Полученный выше остаток растворяют в 5 мл изопропанола, добавляют 500 мг (1,85 ммоль) эпоксида **b** и нагревают раствор при 78°C в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении, получая оранжевое масло. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента смесь 50% EtOAc/50% гексана и получая 825 мг (66%) соединения I в виде белой пены. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,45 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,42-6,77 (м, 25H), 5,09 (с, 2H), 4,49 (м, 1H), 3,67 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,50 (м, 6H).

35

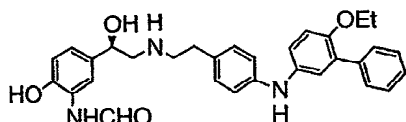
Промежуточный эпоксид **b** можно получить, как описано в патенте США №6268533 В1 и в работе R. Hett и др., *Organic Process Research and Development*, 1998, 2, 96-99.

40

Пример 55

Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-этоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламина (55)

45



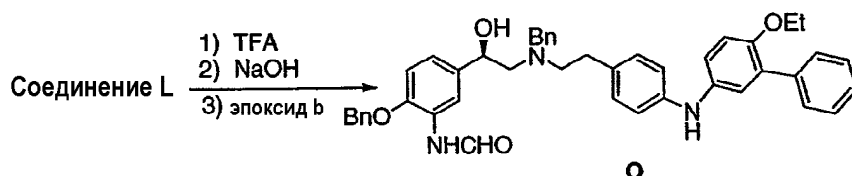
50

К смеси 746 мг (1,07 ммоль) соединения O в 15 мл этанола и 5 мл EtOAc добавляют 260 мг 10% палладия на угле в токе азота. К колбе подсоединяют баллон с газообразным водородом и реакционную смесь энергично перемешивают в течение 3 час. Реакционную смесь фильтруют через целит, используя метанол для промывания, и фильтрат

концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20 мл изопропанола, добавляют 0,58 мл 4,0М HCl в диоксане и продукт осаждают, добавляя данный раствор к большому объему EtOAc. Твердые вещества отделяют фильтрованием, получая соль гидрохлорид соединения **55** в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,12 (ушир.с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,90 (ушир.с, 1H), 8,67 (ушир.с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,25 (м, 5H), 6,85-7,08 (м, 9H), 4,80 (дд, 1H), 3,94 (кв, 2H), 2,75-3,15 (м, 6H), 1,21 (т, 3H); m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ 512,25; найдено 512,5.

Промежуточное соединение **O** получают следующим образом.

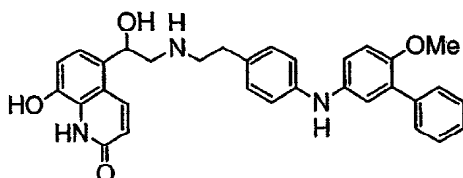
а. Синтез соединения **O**



К 1,4 г (2,68 ммоль) соединения **L** (пример 53, часть с) в 6 мл CH_2Cl_2 при 0°C добавляют 6 мл трифторуксусной кислоты. Через 40 мин раствор концентрируют при пониженном давлении и распределяют остаток между 1,0М водным NaOH и EtOAc. Фазы разделяют и EtOAc-фазу промывают один раз водой и один раз насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют до оранжевого масла. Данный остаток растворяют в 5 мл изопропанола, добавляют 721 мг (2,68 ммоль) эпексида **b** (пример 54, часть а) и нагревают раствор при 78°C в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении, получая оранжевое масло. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента смесь 50% EtOAc/50% гексана и получая 756 мг соединения **O** в виде белой пены. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,45 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,45-6,76 (м, 25H), 5,10 (с, 2H), 5,04 (м, 1H), 3,94 (кв, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,50 (с, 6H), 1,13 (т, 3H).

Пример 56

Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**56**)

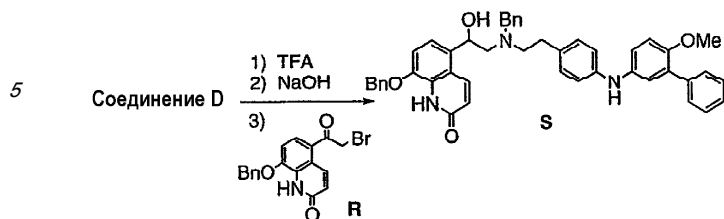


К раствору 840 мг (1,2 ммоль) соединения **S** в 40 мл смеси метанол:ТГФ=1:1 добавляют 170 мг 10% палладия на угле. Реакционную смесь встряхивают в атмосфере H_2 при 2,461 кг/см 2 (35 фунт/дюйм 2). Через 24 час реакционную смесь фильтруют и фильтрат очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент от 10 до 70% ацетонитрила в 0,1% водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизируют, получая TFA-соль соединения **56** в виде порошка.

Образец TFA-соли (75 мг) растворяют в ацетонитриле (1,0 мл) и разбавляют водой (2,0 мл), а затем 0,1N HCl (3,0 мл). Раствор становится мутным. Добавление 1,5 мл ацетонитрила дает прозрачный раствор, который замораживают и лиофилизируют. Остаток повторно растворяют в ацетонитриле (1,0 мл) и разбавляют водой (2,0 мл), а затем 0,1N HCl (4,0 мл). Раствор становится мутным. Добавление 1,0 мл ацетонитрила дает прозрачный раствор, который замораживают и лиофилизируют. Получают соль гидрохлорид соединения **56** (50 мг) в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,55 (ушир.с, 1H), 9,30 (ушир.с, 1H), 8,80, (ушир.с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,25-7,48 (м, 5H), 6,92-7,18 (м 9H), 6,55 (д, 1H), 5,55 (д, 1H), 3,69 (с, 3H) 2,80-3,20 (м, 6H); m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 522,24; найдено 522,3.

Промежуточное соединение **S** получают следующим образом.

а. Синтез соединения **S**

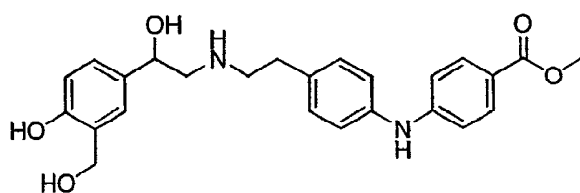


10 Раствор соединения **D** (800 мг, 1,6 ммоль, пример 52, часть а) в 5 мл CH_2Cl_2 охлаждают до 0°C и добавляют 5 мл TFA. Через 20 мин реакционную смесь концентрируют и растворяют остаток в этилацетате. Этилацетатный раствор промывают дважды 1,0М водным NaOH, а затем водой и сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют до масла. Данное масло растворяют в 3 мл ДМФА и добавляют бромкетон **R** (800 мг, 2,1 ммоль) и K_2CO_3 (650 мг, 4,7 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 40°C . Через 1 час реакционную смесь охлаждают и разбавляют 5 мл метанола. Добавляют NaBH_4 (150 мг, 4,0 ммоль) и энергично перемешивают реакционную смесь в течение 10 мин. Реакционную смесь гасят, прикапывая суспензию в 100 мл быстро перемешиваемого насыщенного водного NH_4Cl . Соединение **S** осаждается, и его выделяют фильтрованием, промывают водой и сушат.

Промежуточный бромкетон **R** можно получить, как описано в примере 61В, части а-d. См. также EP 0147791В.

Пример 57

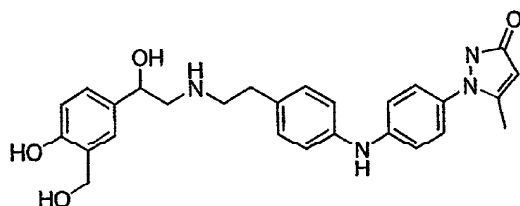
Синтез соединения 57



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N^1 -(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют метил-4-аминобензоатом (от Aldrich), получают соль TFA и соединения **57**. m/z : $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ 437,2; найдено 437,2.

Пример 58

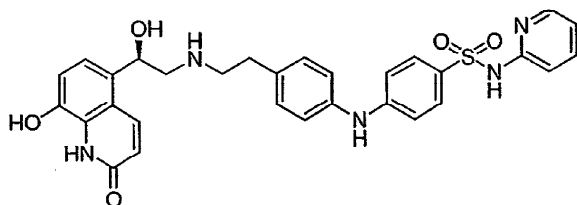
Синтез соединения 58



Применяя методику взаимодействия, аналогичную описанной в примере 1, за исключением того, что N^1 -(4-гептил-6-метил-2-пиримидинил)сульфаниламид заменяют 2-(4-аминофенил)-3-метил-3-пиразолин-5-оном (от Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals), получают соль TFA и соединения **58**. m/z : $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ 475,2; найдено 475,2.

Пример 59

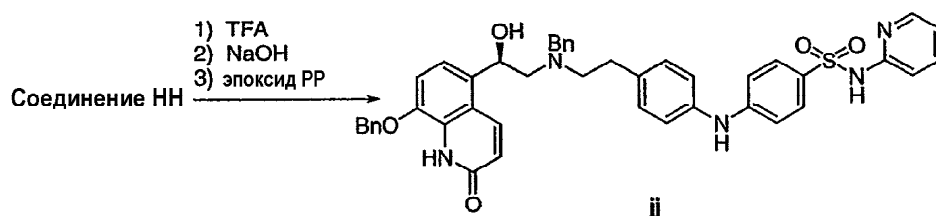
Синтез соединения 59



К смеси соединения **jj** (0,2 г, 0,27 ммоль) в 6 мл смеси ДМФА/ЭтОН (1:1) добавляют 50 мг 10% палладия на угле. Реакционную смесь перемешивают под H_2 при 2,812 кг/см² (40 фунт/дюйм²) в течение 8 час. Суспензию фильтруют и очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент от 10 до 50% ацетонитрила в 0,1% водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизируют, получая соединение **59** в виде TFA-соли. Полученную TFA-соль растворяют в смеси ацетонитрил/вода (1:1, 2 мл), к которой добавляют 1,5 мл 0,1N водной HCl. Раствор замораживают и лиофилизируют, получая соединение **59** в виде соли с HCl. m/z: $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{30}H_{29}N_5O_5S$ 572,7; найдено 572,3.

Промежуточный продукт **jj** получают следующим образом.

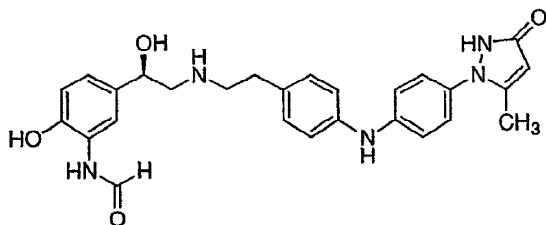
а. Синтез соединения **jj**



К соединению **HH** (4,5 г, 8,1 ммоль) (пример 14, часть а) в 20 мл CH_2Cl_2 добавляют 1,5 мл TFA. Через 1 час раствор концентрируют, подщелачивают 1,0N водным гидроксидом натрия и дважды экстрагируют CH_2Cl_2 , а затем этилацетатом. Органические слои объединяют, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют до масла. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле (градиент от 2 до 10% метанола в метиленхлориде). К очищенному продукту (0,42 г, 0,92 ммоль) добавляют эпексид **P** (пример 15, часть а) (0,22 г, 0,76 ммоль) и изопропанол (410 мл). Суспензию перемешивают при 70°C. Добавляют метиленхлорид, пока не получают гомогенный раствор. Через 40 час реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выпаривают растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (2% метанол в метиленхлориде), получая соединение **jj**.

Пример 60

Синтез соединения 60

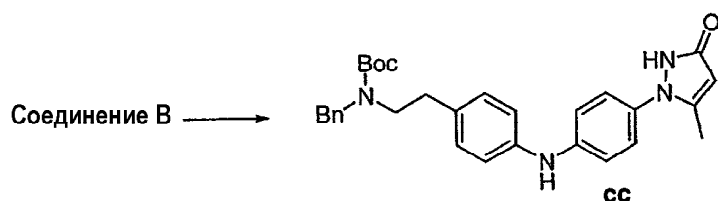


К смеси соединения **pp** (0,3 г, 0,45 ммоль) в 10 мл безводного ЭтОН добавляют 100 мг 10% палладия на угле. Реакционную смесь перемешивают под H_2 при 2,812 кг/см² (40 фунт/дюйм²) в течение 18 час. Реакционную смесь фильтруют и остаток очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент от 10 до 50% ацетонитрила в 0,1% водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизируют, получая соединение **60** в виде TFA-соли. Полученную TFA-соль растворяют в смеси ацетонитрил/вода (1:2, 100 мл), к которой добавляют 6 мл 0,1N водной HCl. Раствор замораживают и лиофилизируют,

получая соединение **60** в виде соли с HCl. m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₂₇H₂₉N₅O₄ 488,6; найдено 488,3.

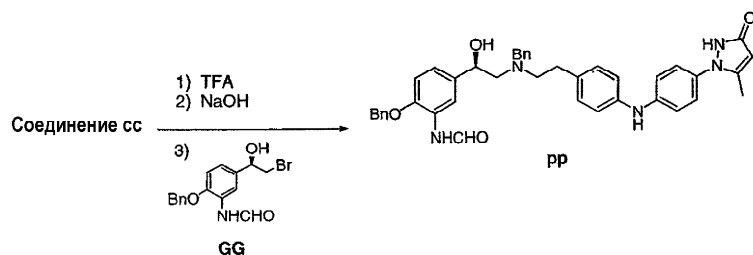
Промежуточное соединение **pp** получают следующим образом.

а. Синтез соединения **сс**



В колбу, содержащую соединение **B** (пример 13, часть b) (3,75 г, 9,6 ммоль), 2-(4-аминофенил)-3-метил-3-пиразолин-5-он (2,0 г, 10,6 ммоль) (от Sigma-Aldrich Library of Rare Chemicals), трис(дибензилидинацетон)дипалладий(0) (0,44 г, 0,48 ммоль), рацемический 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0,90 г, 1,44 ммоль) и трет-бутилат натрия (2,20 г, 12,5 ммоль), добавляют толуол (50 мл). Смесь перемешивают при 95°C в течение 6 час в атмосфере азота. Смесь разбавляют 200 мл диэтилового эфира и дважды промывают порциями по 100 мл 1,0М водного NaHSO₄, затем 100 мл насыщенного водного NaHCO₃. Фазу диэтилового эфира сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют до темного масла. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле (градиент от 30 до 40% этилацетата в гексанах), получая соединение **сс** в виде оранжевой пены.

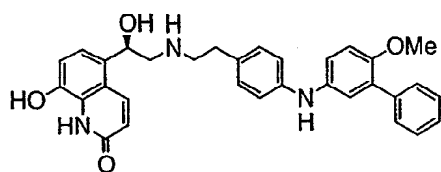
б. Синтез соединения **pp**



К соединению **сс** (0,99 г, 1,99 ммоль) в 5 мл CH₂Cl₂ добавляют 2 мл TFA. Через 1 час раствор концентрируют, разбавляют 15 мл CH₂Cl₂ и промывают 1,0N водным гидроксидом натрия. Водную фазу собирают и снова промывают CH₂Cl₂ (10 мл), а затем этилацетатом (10 мл). Органические слои объединяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (градиент 2-10% MeOH в CH₂Cl₂), получая масло (2,1 г). Часть данного продукта (0,5 г, 1,26 ммоль) растворяют в 10 мл смеси метанол:ТГФ=1:1. Добавляют бромгидрин **GG** (пример 13, часть d) (0,42 г, 1,20 ммоль) и K₂CO₃ (0,44 г, 3,15 ммоль) и суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 час. Реакционную смесь концентрируют, остаток разбавляют 30 мл воды и экстрагируют дважды порциями по 30 мл толуола. Толуольные экстракты объединяют, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток нагревают до 120°C. Через 2 час реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (градиент 5-10% MeOH в CH₂Cl₂), получая соединение **pp** в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (0,7 г).

Пример 61A

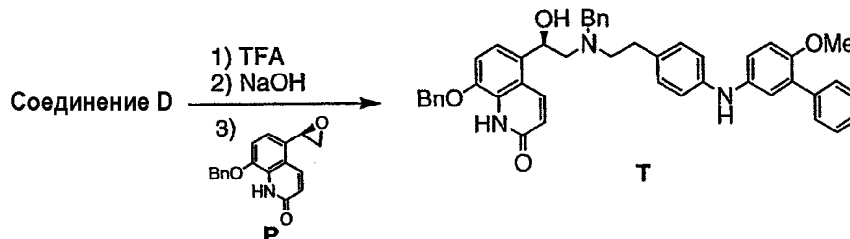
Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**61**)



К раствору 200 мг (0,28 ммоль) соединения **T** в 4 мл уксусной кислоты добавляют 100 мг 10% палладия на угле. Реакционную смесь встряхивают в атмосфере H_2 при 2,812 кг/см² (40 фунт/дюйм²). Через 17 час реакционную смесь фильтруют и фильтрат очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент от 10 до 70% ацетонитрила в 0,1% водной TFA). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизируют, получая соединение **61** в виде порошка.

Промежуточное соединение **T** получают следующим образом.

а. Синтез соединения **T**



К 1,13 г соединения **D** (2,2 ммоль, пример 52, часть а) в 4 мл CH_2Cl_2 добавляют 4 мл TFA. Через 30 мин раствор концентрируют и разбавляют 20 мл этилацетата и 20 мл воды. Повышают pH до 11, добавляя 6,0N водный гидроксид натрия, и разделяют слои. Этилацетатный слой промывают один раз 1,0N водным раствором гидроксида натрия, сушат над $MgSO_4$, фильтруют, концентрируют до коричневого масла. Данное масло растворяют в 7,0 мл изопропанола и добавляют 600 мг (2,0 ммоль) эпоксида **P** (пример 15, часть а). Раствор нагревают до 70°C. Через 34 час раствор концентрируют и продукт частично очищают хроматографией на силикагеле (градиент от 1 до 2% метанола в CH_2Cl_2). Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют, получая соединение **T** в виде желтого масла.

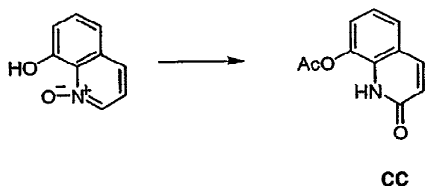
Пример 61В

Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**61**)

К раствору N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-бензилокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**PP**) (4,0 г, 6,5 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) и воде (16 мл) добавляют 10% палладий на угле (800 мг). Реакционную смесь энергично перемешивают в атмосфере водорода в течение 6,5 час. Твердые вещества отфильтровывают и промывают тетрагидрофураном (4×25 мл) и затем смесью 50% метанол/тетрагидрофуран (2×25 мл). Объединенные фракции выпаривают досуха и очищают сырой продукт методом ВЭЖХ с обращенной фазой. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизируют. Объединяют продукт из нескольких циклов, получая 4,68 г, которые растворяют в ацетонитриле (200 мл) и воде (200 мл). Добавляют 1,0N HCl (18,7 мл) и раствор лиофилизируют. Остаток снова растворяют в ацетонитриле (125 мл) и воде (125 мл). Добавляют 1,0N HCl и раствор лиофилизируют, получая соль гидрохлорид соединения **61** в виде не совсем белого порошка. ¹H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 10,55 (ушир.с, 1H), 9,40 (ушир.с, 1H), 8,80, (ушир.с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,60, (ушир.с, 2H) 7,25-7,45 (м, 5H), 6,92-7,16 (м, 10H), 6,55 (д, 1H), 5,45 (д, 1H), 3,69 (с, 3H) 2,80-3,15 (м, 6H); m/z [M+H⁺] рассчитано для $C_{32}H_{31}N_3O_4$ 522,24; найдено 522,4.

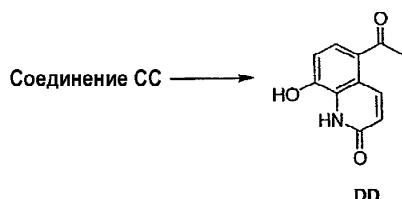
Промежуточный продукт **PP** получают следующим образом.

а. Синтез 8-ацетокси-2(1H)-хинолинона (**CC**)



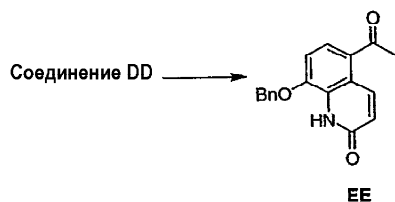
8-Гидроксихинолин-N-оксид (160,0 г, 1,0 моль) и уксусную кислоту (800 мл, 8,4 моль) нагревают при 100°C в течение 3 час и затем охлаждают на льду. Продукт собирают на воронке Бюхнера, промывают уксусным ангидридом (2×100 мл) и сушат при пониженном давлении, получая 8-ацетокси-2(1H)-хинолинон (CC) (144 г) в виде красновато-коричневого твердого вещества.

б. Синтез 5-ацетил-8-гидрокси-2(1H)-хинолинона (DD)



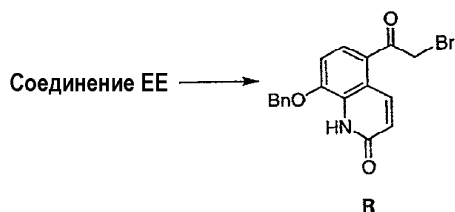
Суспензию хлорида алюминия (85,7 г, 640 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (280 мл) охлаждают на льду и добавляют соединение CC (56,8 г, 280 ммоль). Смесь нагревают до комнатной температуры, а затем нагревают до 85°C. Через 30 мин добавляют ацетилхлорид (1,5 мл, 21 ммоль) и смесь нагревают еще 60 мин. Затем реакционную смесь охлаждают и добавляют 1N HCl (3 л) при 0°C и хорошо перемешивании. После перемешивания в течение 2 час собирают твердые вещества на воронке Бюхнера, промывают водой (3×250 мл) и сушат при пониженном давлении. Сырой продукт, выделенный из нескольких партий (135 г), объединяют и растирают в дихлорметане (4 л) в течение 6 час. Продукт собирают на воронке Бюхнера и сушат при пониженном давлении, получая 5-ацетил-8-гидрокси-2(1H)-хинолинон (DD) (121 г).

с. Синтез 5-ацетил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинона (EE)



К 5-ацетил-8-гидрокси-2-хинолону (37,7 г, 186 ммоль) добавляют диметилформамид (200 мл) и карбонат калия (34,5 г, 250 ммоль), а затем бензилбромид (31,8 г, 186 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,25 час и затем выливают в насыщенный раствор хлорида натрия (3,5 л) при 0°C и хорошо перемешивают в течение 1 час. Продукт собирают и сушат на воронке Бюхнера в течение 1 час, полученные твердые вещества растворяют в дихлорметане (2 л) и сушат над сульфатом натрия. Раствор фильтруют через слой целита и промывают дихлорметаном (5×200 мл). Объединенный фильтрат концентрируют досуха и полученные твердые вещества растирают в эфире (500 мл) в течение 2 час. Продукт собирают на воронке Бюхнера, промывают эфиром (2×250 мл) и сушат при пониженном давлении, получая 5-ацетил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинон (EE) (44 г) в виде белого порошка.

д. Синтез 5-(2-бром-1-окси)этил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинона (R)



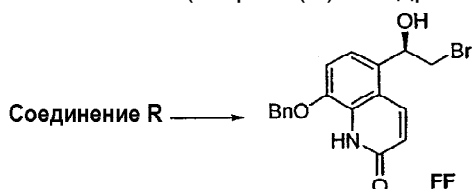
5-Ацетил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинон (EE) (20,0 г, 68,2 ммоль) растворяют в дихлорметане (200 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют при помощи шприца диэтилэфират трифторида бора (10,4 мл, 82,0 ммоль) и смесь нагревают до комнатной температуры,

получая тонкую суспензию. Данную суспензию нагревают при 45°C (масляная баня) и добавляют раствор брома (11,5 г, 72,0 ммоль) в дихлорметане (100 мл) в течение 40 мин. Смесь выдерживают при 45°C еще 15 мин и затем охлаждают до комнатной

температуры. Смесь концентрируют при пониженном давлении и затем растирают в 10% водном карбонате натрия (200 мл) в течение 1 час. Твердые вещества собирают на воронке Бюхнера, промывают водой (4×100 мл) и сушат при пониженном давлении. Продукт из двух циклов объединяют для очистки. Сырой продукт (52 г) растирают в 50% метаноле в хлороформе (500 мл) в течение 1 час. Продукт собирают на воронке Бюхнера и промывают 50% метанолом в хлороформе (2×50 мл) и метанолом (2×50 мл). Твердое

вещество сушат при пониженном давлении, получая 5-(2-бром-1-окси)этил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинон (R) (34,1 г) в виде белого порошка.

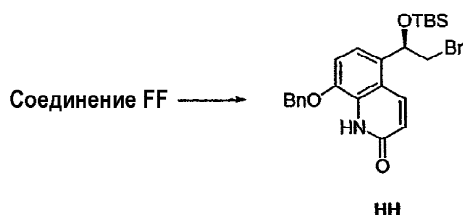
е. Синтез 5-(2-бром-(R)-1-гидрокси)этил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинона (FF)



Применяя методику, описанную в работе Mathre и др., J. Org. Chem., 1991, 56, 751-762, готовят катализатор следующим образом. (R)-(+)-Дифенилпропиол (10,0 г, 39 ммоль) и триметилбороксин (3,7 мл, 26 ммоль) объединяют в толуоле (200 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Данную смесь помещают на масляную баню (150°C) и отгоняют 150 мл жидкости. Добавляют толуол (50 мл) и собирают еще 50 мл дистиллята. Добавляют еще порцию толуола (50 мл) и собирают еще 50 мл дистиллята. Аликвоту материала (1,00 мл), оставшегося в резервуаре, выпаривают досуха и взвешивают (241,5 мг), определяя, что концентрация катализатора составляет 0,87M.

5-(2-Бром-1-окси)этил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинон (R) (30,0 г, 81 ммоль) суспендируют в тетрагидрофуране (1,2 л) в атмосфере азота и добавляют полученный выше катализатор (13 мл, 11 ммоль). Суспензию охлаждают до -5°C на бане лед/изопропанол и добавляют боран (1,0M в ТГФ, 97 мл, 97 ммоль) в течение 3 час. Реакционную смесь перемешивают еще 45 мин при -5°C, затем медленно добавляют метанол (200 мл). Смесь концентрируют в вакууме, получая 5-(2-бром-(R)-1-гидрокси)этил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинон (FF).

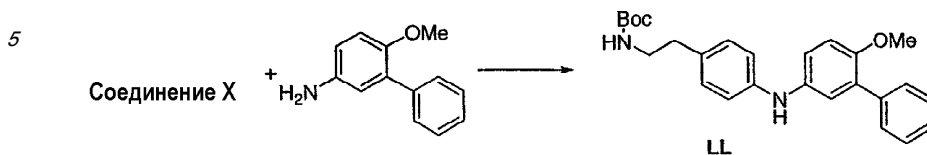
ф. Синтез 5-(2-бром-(R)-1-трет-бутилдиметилсилокси)этил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинона (HH)



Соединение FF (15 г, 40 ммоль) и 2,6-лутидин (9,3 мл, 80 ммоль) суспендируют в дихлорметане при 0°C. Добавляют по капле трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (18,5 мл, 80 ммоль). Смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (200 мл) и промывают дважды 1N соляной кислотой, а затем три раза насыщенным раствором соли. Органические фракции сушат над сульфатом магния и уменьшают объем в вакууме до 100 мл. Органические вещества вносят в колонку с силикагелем, уравновешенную 30% этилацетатом в гексане, и элюируют продукт 50% этилацетатом в гексане. Удаление растворителя при пониженном давлении дает 5-(2-бром-(R)-1-трет-бутилдиметилсилокси)этил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинон (HH) (10,3 г).

Выделяют также не прореагировавшее исходное вещество (соединение **FF**, 2 г).

g. Синтез N-трет-бутоксикарбонил-2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этиламина (**LL**)

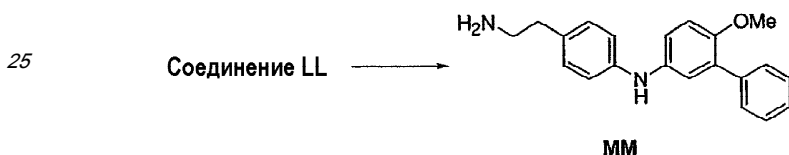


10 Под азотом соединение **X** (из примера 38, часть а) (5,0 г, 16,7 ммоль) смешивают с толуолом (80 мл) и добавляют гидрохлорид 4-метокси-3-фениланилина (4,3 г, 18,3 ммоль), получая суспензию. Добавляют 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (1,6 г, 2,5 ммоль), а затем трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (760 мг, 0,83 ммоль) и в заключение трет-бутилат натрия (5,3 г, 55 ммоль). Смесь нагревают при 90°C в течение

15 150 мин и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду (150 мл), а затем этилацетат (150 мл) и объединенные органические фазы промывают три раза 0,5М бисульфатом натрия (200 мл), один раз насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и дважды насыщенным раствором хлорида натрия (150 мл). Органические фазы сушат над сульфатом магния (50 г) и удаляют летучие вещества в вакууме, получая N-трет-бутоксикарбонил-2-[4-(3-[фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этиламин)этиламин (**LL**) (8,4 г),

20 который используют без дальнейшей очистки.

h. Синтез 2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этиламина (**MM**)

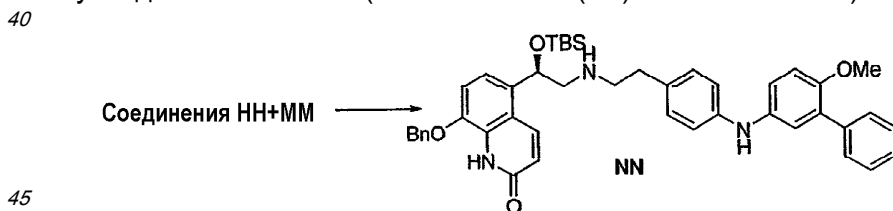


Под азотом соединение **LL** (94,6 г) растирают в дихлорметане (500 мл) и охлаждают на бане со льдом. Добавляют хлористый водород (4М в диоксане, 125 мл, 500 ммоль) 10 порциями в течение 20 мин. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 130 мин, за это время продукт осаждается. Твердые вещества

30 отфильтровывают, промывают дихлорметаном (350 мл) и сушат в вакууме в темноте, получая соль дигидрохлорид 2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этиламина (**MM**). ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 8,29 (ушир.с, 2H), 8,04 (ушир.с, 1H), 7,25-7,50 (м, 5H), 6,90-7,08 (м, 7H), 3,69 (с, 3H), 2,93 (м, 2H), 2,75 (м, 2H); m/z : $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 319,18; найдено 319,3.

35

i. Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-трет-бутилдиметилсилил-2-(8-бензилокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**NN**)



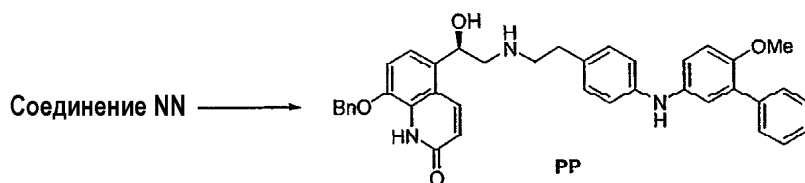
Соль дигидрохлорид соединения **MM** распределяют между изопропилацетатом и 1,0N гидроксидом натрия. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая свободное основание в виде темного масла.

50 Отвешивают в колбу йодид натрия (4,2 г, 28 ммоль), соединение **HH** (9,1 г, 18,6 ммоль) и бикарбонат натрия (4,7 г, 55,9 ммоль). Под азотом добавляют соединение **MM** (7 г, 22 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) и смесь перемешивают при 140°C (масляная баня) в течение 30 мин, а затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют

этилацетат (200 мл) и смесь промывают три раза 1N соляной кислотой, затем 1N гидроксидом натрия, насыщенным бикарбонатом натрия и в заключение насыщенным раствором хлорида натрия (каждый раз по 200 мл). Органические фазы сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха, получая N-{2-[4-(3-фенил-4-

5 метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-трет-бутилдиметилсилил-2-(8-бензилокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин (**NN**) (13,9 г), который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

j. Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-бензилокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**PP**)



Соединение **NN** (13,9 г) объединяют с метанолом (200 мл) и добавляют частями концентрированную соляную кислоту (170 мл) (экзотермическая реакция). Раствор после добавления становится оранжевым и мутным, добавляют еще метанол (100 мл) до получения прозрачного раствора. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, за это время образуется коричневая смола. Удаляют растворитель в вакууме и добавляют этилацетат (300 мл). Полученную смесь охлаждают на бане со льдом и нейтрализуют (pH 7) 10N гидроксидом натрия. Затем поднимают pH до 10 1M гидроксидом натрия, получая прозрачную двухфазную смесь. Фазы разделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом (300 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха. Сырой продукт очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле (500 г, 0-10% метанол в дихлорметане), получая N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-бензилокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**PP**) (5,6 г).

Пример 61C

30 Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-бензилокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**PP**)

Промежуточное соединение **PP** получают следующим образом.

а. Синтез 5-(2-бром-(R)-1-гидрокси)этил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинона (**FF**)

35 (R)-(+)-Дифенилпролинол (30,0 г, 117 ммоль) и триметилбороксин (11,1 мл, 78 ммоль) объединяют в толуоле (300 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь помещают на масляную баню (150°C) и отгоняют жидкость. Добавляют толуол аликвотами по 20 мл и продолжают перегонку в течение 4 час. Добавляют всего 300 мл толуола. В заключение смесь охлаждают до комнатной температуры. Аликвоту в 500 мкл выпаривают досуха, взвешивают (246 мг), определяя, что концентрация катализатора составляет 1,8М.

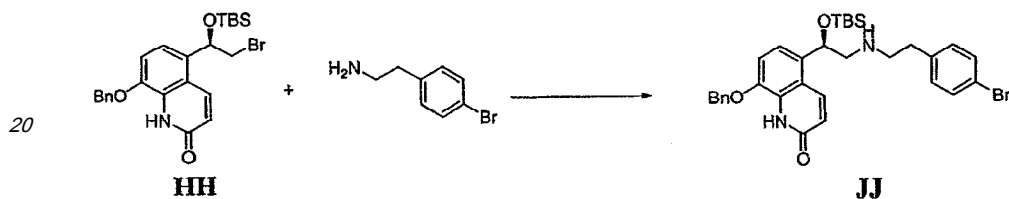
40 5-(2-Бром-1-окси)этил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинон (**R**) (90,0 г, 243 ммоль) помещают под азот, добавляют тетрагидрофуран (900 мл), а затем полученный выше катализатор (1,8М в толуоле, 15 мл, 27 ммоль). Суспензию охлаждают до -10±5°C на бане лед/изопропанол. Добавляют боран (1,0М в ТГФ, 294 мл, 294 ммоль) в течение 4 час. Реакционную смесь перемешивают еще 45 мин при -10°C, затем медленно добавляют метанол (250 мл). Смесь концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в кипящем ацетонитриле (1,3 л), фильтруют горячим и охлаждают до комнатной температуры. Кристаллы отфильтровывают, промывают ацетонитрилом и сушат при пониженном давлении, получая 5-(2-бром-(R)-1-гидрокси)этил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинон (**FF**) (72,5 г, 196 ммоль, выход 81%, 95% ее, чистота 95% по соотношению зон в ВЭЖХ).

50 б. Синтез 5-(2-бром-(R)-1-трет-бутилдиметилсилиокси)этил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинона (**HH**)

Соединение **FF** (70,2 г, 189 ммоль) обрабатывают N,N-диметилформамидом (260 мл) и

охлаждают на бане под азотом. Добавляют 2,6-лутидин (40,3 мл, 376 ммоль) в течение 5 мин, а затем медленно добавляют трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (99,8 мл, 378 ммоль), поддерживая температуру ниже 20°C. Смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение 45 мин. К данной смеси добавляют по капле метанол (45 мл) за 10 мин и распределяют данную смесь между смесью этилацетат/гексан (1:1, 500 мл) и смесью вода/насыщенный раствор соли (1:1, 500 мл). Органические фракции промывают еще два раза смесью вода/насыщенный раствор соли (1:1, каждый раз по 500 мл). Объединенные органические фракции выпаривают при пониженном давлении, получая светло-желтое масло. Добавляют к маслу две отдельные части циклогексана (400 мл) и продолжают перегонку до образования густой белой суспензии. Добавляют к суспензии циклогексан (300 мл) и полученные белые кристаллы отфильтровывают, промывают циклогексаном (300 мл) и сушат при пониженном давлении, получая 5-(2-бром-(R)-1-трет-бутилдиметилсилокси)этил-8-бензилокси-2(1H)-хинолинон (**HH**) (75,4 г, 151 ммоль, выход 80%, 98,6% ee).

с. Синтез N-[2-(4-бромфенил)этил]-(R)-2-трет-бутилдиметилсилокси-2-(8-бензилокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**JJ**)



Соединение **HH** (136,5 г, 279 ммоль), 4-бромфенетиламин (123 г, 615 ммоль) и диметилсульфоксид (180 мл) смешивают при комнатной температуре под азотом. Добавляют еще 40 мл диметилсульфоксида. Смесь нагревают до 85°C в течение 5 час. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом (1 л) и 10% водной уксусной кислотой (500 мл). Органическую фракцию промывают 10% водной уксусной кислотой (3×500 мл), затем 1N гидроксидом натрия (3×500 мл). Последний смыв фильтруют через целит (100 г). Органический слой концентрируют до 300 мл и добавляют циклогексан (2×500 мл), раствор концентрируют до 300 мл. Добавляют достаточное количество циклогексана до конечного объема 1,8 л, который фильтруют через целит (50 г). К сырому продукту добавляют раствор HCl в изопропанол, полученный медленным добавлением концентрированной HCl (23,5 мл) к изопропанолу (180 мл) при 10°C (внутри), и реакционную смесь перемешивают в течение 5 час, промывают циклогексаном (2×500 мл) и сушат при пониженном давлении в течение 24 час, получая гидрохлорид N-[2-(4-бромфенил)этил]-(R)-2-трет-бутилдиметилсилокси-2-(8-бензилокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**JJ**) (145 г, 80% молярных, 106% мас., ВЭЖХ-чистота 97,9%).

d. Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-трет-бутилдиметилсилил-2-(8-бензилокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**NN**)

К гидрохлориду соединения **JJ** (73,7 г, 114 ммоль) и 4-метокси-3-фениланилингидрохлориду (32,4 г, 137 ммоль) добавляют толуол (380 мл) при умеренном перемешивании в течение 5 мин, а затем добавляют частями трет-бутилат натрия (49,3 г, 513 ммоль) за 1 мин и в заключение 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (10,65 г, 17 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (5,22 г, 5,7 ммоль). Полученную смесь перемешивают и нагревают до 85-89°C (внутри) в течение 2,5 час. Раствор охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду (400 мл) и смесь перемешивают 5 мин, фильтруют через целит (80 г) и распределяют, используя толуол (100 мл). Органический слой собирают и концентрируют при пониженном давлении на бане (40°C), получая N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-трет-бутилдиметилсилил-2-(8-бензилокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин (**NN**) в виде темного вязкого масла.

е. Синтез N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-

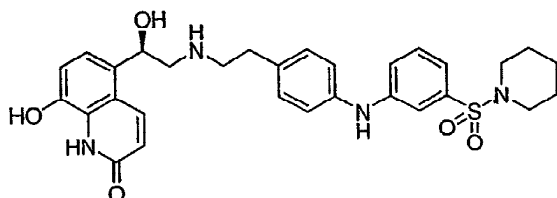
бензилокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (PP)

Соединение NN с предыдущей стадии растворяют в 280 мл ТГФ. Добавляют к раствору тригидрофторид триэтиламина (27,6 г, 171 ммоль), для смывки остатков реагента используют еще 20 мл ТГФ и реакционную смесь перемешивают при 25°C под азотом в течение 16 час. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении на бане (25°C), получая темное вязкое масло, к которому добавляют дихлорметан (400 мл), а затем 1N водный NaOH (200 мл). Реакционную смесь перемешивают 5 час. Верхний слой отбрасывают, а органический слой концентрируют до вязкого масла.

Данное масло растворяют в дихлорметане, получая общий объем 630 мл. Берут аликвоту в 60 мл и концентрируют до 30 мл. Добавляют толуол (60 мл), а затем смесь концентрированной соляной кислоты (2,7 мл) и метанола (4,5 мл), получая густую пасту, закрытую свободно текущей жидкостью. Жидкость аккуратно удаляют и пасту промывают толуолом (50 мл). Смолу распределяют между дихлорметаном (40 мл) и 1N водным гидроксидом натрия (40 мл) и удаляют органические растворители при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, применяя градиент 0-10% метанол в дихлорметане, получая N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-бензилокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (PP).

Пример 62

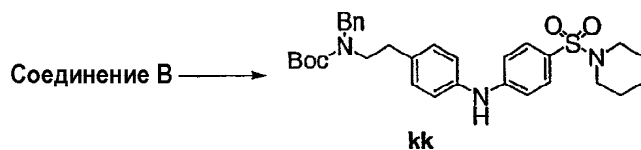
Синтез соединения 62



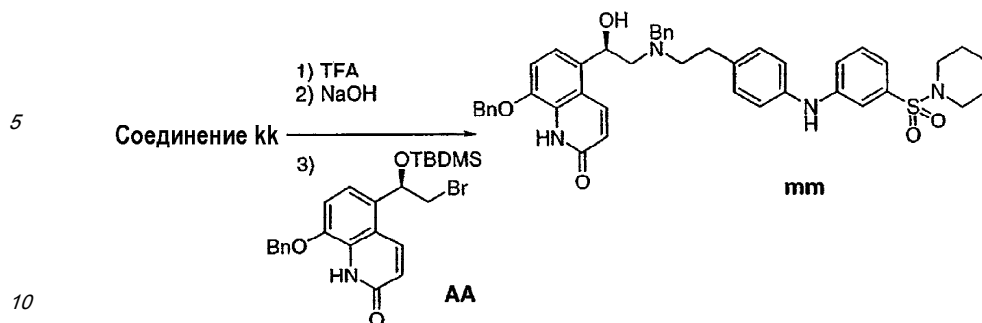
К раствору 70 мл соединения nn (0,09 ммоль) в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 21 мг 10% палладия на угле. Реакционную смесь встряхивают в атмосфере H₂ при 2,812 кг/см² (40 фунт/дюйм²). Через 18 час реакционную смесь фильтруют и фильтрат очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент от 10 до 50% ацетонитрила в 0,1% водной TFA), получая соединение 62 (10 мг, 0,0126 ммоль) в виде TFA-соли. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) : 1,21-1,33 (м, 2H), 1,39-1,52 (м, 4H), 2,74 (м, 4H), 2,82 (м, 2H), 2,96-3,20 (м, 4H), 5,25 (м, 1H), 6,13 (м, 1H), 6,51 (м, 1H), 6,90 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,01 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,07-7,15 (м, 5H), 7,43 (д, 2H, J=9,1 Гц), 8,07 (д, 2H, J=9,9 Гц), 8,61 (ушир.с, 2H), 8,76 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 10,46 (с, 1H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₀H₃₄N₄O₅S 563,7; найдено 563,3.

Промежуточное соединение nn получают следующим образом.

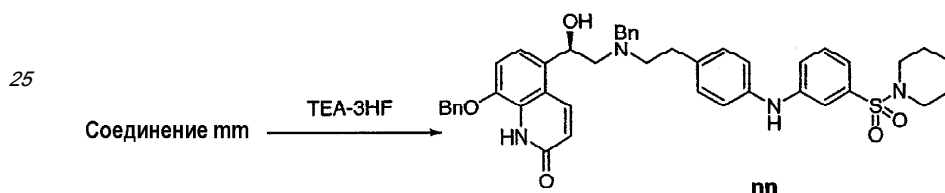
а. Синтез соединения kk



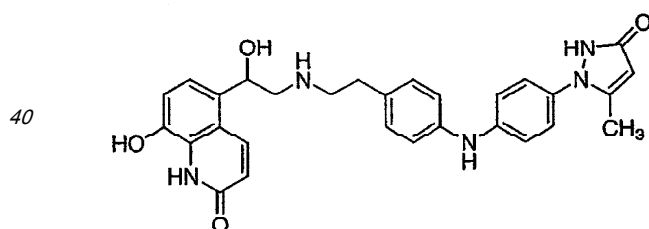
В колбу, содержащую 4,51 г (11,6 ммоль) соединения В (пример13, часть b), 3,61 г (15,0 ммоль) 4-пиперидиносульфонил)анилина (от Meybridge), 0,53 г (0,58 ммоль) трис(дипенилидиенацетон)дипалладия(0), 1,19 г (1,91 ммоль) рацемического 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила и 1,45 г (15,1 ммоль) трет-бутилата натрия, добавляют толуол (60 мл) и смесь перемешивают при 95°C в течение 6 час в атмосфере азота. Смесь разбавляют 200 мл диэтилового эфира и промывают дважды порциями по 100 мл 1,0M водного NaHSO₄, а затем 100 мл насыщенного водного NaHCO₃. Фазу диэтилового эфира сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют до темного масла. Данное масло очищают хроматографией на силикагеле (градиент от 30 до 40% этилацетата в гексане), получая соединение kk в виде оранжевой пены.

b. Синтез соединения **mm**

Раствор соединения **kk** (2,88 г, 5,24 ммоль) в 20 мл CH_2Cl_2 охлаждают до 0°C и добавляют 20 мл TFA. Через 20 мин реакционную смесь концентрируют и растворяют остаток в изопропилацетате. Изопропилацетатный раствор промывают дважды 1,0N водным NaOH, а затем водой и сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют до масла. Данное масло растворяют в 2 мл ДМФА и добавляют промежуточный продукт **AA** (337 мг, 0,69 ммоль), диэтилизопропиламин (179 мг, 1,38 ммоль) и йодид калия (172 мг, 1,04 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 100°C . Через 18 час реакционную смесь охлаждают и добавляют в энергично перемешиваемую воду. Осадившееся соединение **mm** отделяют фильтрованием и очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан=1:1), получая 544 мг твердого вещества.

c. Синтез соединения **nn**

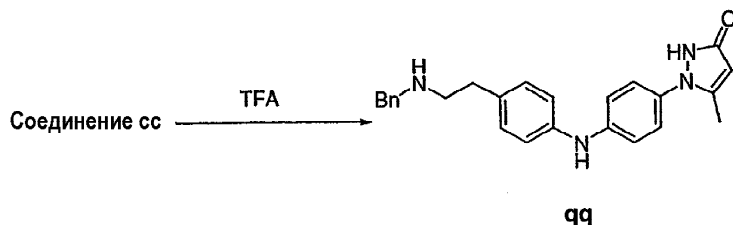
К раствору соединения **mm** (83 мг, 0,01 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,9 мл) и триэтиламину (0,09 мл) добавляют тригидрофторид триэтиламина (313 мг, 1,94 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Через 18 час реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и промывают 1,0N водной HCl, а затем два раза насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая соединение **nn** (70 мг).

Пример 63Синтез соединения **63**

К раствору 70 мл соединения **rr** (1,05 ммоль) в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 100 мг 10% палладия на угле. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере H_2 . Через 65 час реакционную смесь фильтруют и фильтрат очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент от 10 до 50% ацетонитрила в 0,1% водной TFA), получая 90 мг (0,14 ммоль) TFA-соли. Полученную TFA-соль растворяют в смеси ацетонитрил/вода (1:2, 10 мл), к которой добавляют 3 мл 0,1N водной HCl. Раствор замораживают и лиофилизируют, получая соединение **63** в виде соли HCl. m/z : $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ 512,6; найдено 512,3.

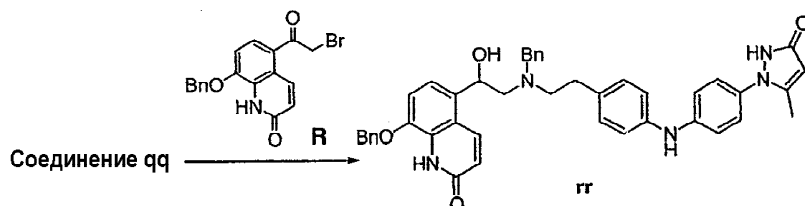
Промежуточное соединение **rr** получают следующим образом.

a. Синтез соединения **qq**



К 0,99 г (1,99 ммоль) соединения **сс** (пример 60, часть а) в 5 мл CH_2Cl_2 добавляют 2 мл TFA. Через 1 час раствор концентрируют, разбавляют 15 мл CH_2Cl_2 и промывают 1,0N водным гидроксидом натрия. Водную фазу собирают и снова промывают CH_2Cl_2 (10 мл), а затем этилацетатом (10 мл). Органические слои объединяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (градиент 2-10% MeOH в CH_2Cl_2), получая промежуточный продукт **qq** в виде масла.

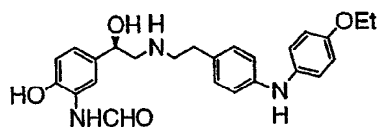
б. Синтез соединения **гг**



К раствору соединения **qq** (2,06 мг, 5,0 ммоль) в 27 мл ДМФА добавляют бромкетон **R** (пример 56, часть а) (1,71 г, 4,5 ммоль) и K_2CO_3 (1,91 г, 13,8 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 5°C . Через 1 час реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры и отфильтровывают K_2CO_3 . Фильтрат разбавляют CH_2Cl_2 (50 мл) и промывают 0,1N HCl (30 мл). Органический слой промывают один раз насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении, получая масло. Данный продукт (1,14 г, 1,65 ммоль) растворяют в 12 мл ТГФ/ЭтОН (1:1) и добавляют NaBH_4 (380 мг, 10,0 ммоль). Через 20 мин энергичного перемешивания реакционную смесь гасят насыщенным водным NH_4Cl , который добавляют до прекращения выделения газа в реакционной смеси. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывают дважды насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (2% MeOH в CH_2Cl_2), получая 230 мг промежуточного соединения **гг**.

Пример 64

Синтез N-{2-[4-(4-этоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламина (64)



К смеси 580 мг (0,93 ммоль) соединения **V** в 25 мл этанола добавляют 173 мг 10% палладия на угле в токе азота. К колбе подсоединяют баллон с газообразным водородом и реакционную смесь энергично перемешивают в течение 4 дней. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой, применяя градиент от 10 до 50% ацетонитрила в 0,1% водной TFA. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизируют, получая TFA-соль соединения **64** в виде не совсем белого твердого вещества.

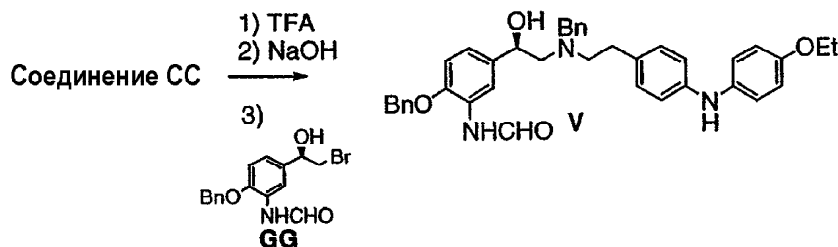
Образец TFA-соли соединения **64** (150 мг) растворяют в ацетонитриле (2,0 мл) и воде

(2,0 мл). Добавляют 0,1N HCl (7,0 мл, 0,70 ммоль) и полученный осадок повторно растворяют, в ацетонитриле. Полученный раствор лиофилизируют с получением твердого вещества, которое снова растворяют в ацетонитриле (5,0 мл) и воде (5,0 мл). Добавляют 0,1N HCl (7,0 мл, 0,7 ммоль) и полученный раствор лиофилизируют, получая соль

гидрохлорид соединения **64** в виде не совсем белого порошка. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,10 (ушир.с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,80 (ушир.с, 1H), 8,65 (ушир.с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 6,80-7,15 (м, 11H), 4,78 (дд, 1H), 3,94 (кв, 2H), 2,80-3,15 (м, 6H), 1,29 (т, 3H); m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 436,22; найдено 436,3.

Промежуточное соединение **V** получают следующим образом.

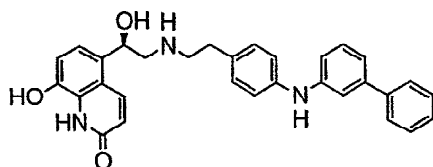
а. Синтез соединения **V**



К 0,60 г (1,3 ммоль) соединения **C** (пример 37, часть а) в 20 мл CH_2Cl_2 при 0°C добавляют 2,0 мл трифторуксусной кислоты. Через 1 час раствор концентрируют при пониженном давлении и остаток распределяют между 1,0N водным NaOH и EtOAc. Фазы разделяют и EtOAc-фазу сушат над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют до масла и растворяют в 10 мл смеси метанол:ТГФ=1:1. Добавляют бромгидрин **GG** (пример 13, часть d) (360 мг, 1,0 ммоль) и K_2CO_3 (380 мг, 2,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 час. Реакционную смесь разбавляют 30 мл воды и дважды экстрагируют порциями по 30 мл толуола. Толуольные экстракты объединяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток нагревают до 120°C . Через 2 час остаток охлаждают до комнатной температуры и очищают хроматографией на силикагеле (градиент от 5 до 10% метанола в CH_2Cl_2). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и концентрируют, получая соединение **V** в виде красновато-коричневого твердого вещества.

Пример 65

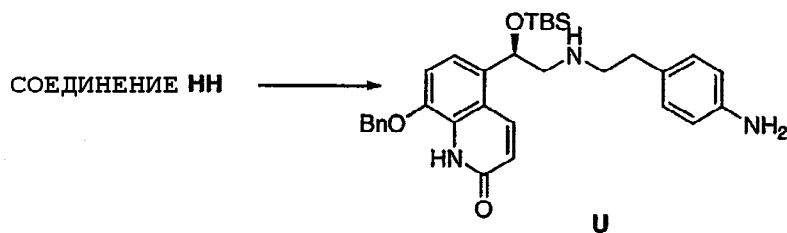
Синтез N-{2-[4-(3-фенилфенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (65)



Соединение **W** (55,2 мг, 0,094 ммоль), фенолбороновую кислоту (13,2 мг, 0,113 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -ДХМ) (5,0 мг, 0,006 ммоль) объединяют в небольшой пробирке для работы под давлением и продувают N_2 . Добавляют 1,2-диметоксиэтан (1,0 мл) и 2,0N карбонат цезия (150 мкл, 0,3 ммоль). Пробирку закупоривают и затем помещают на масляную баню при 90°C на 4 час. Далее раствор охлаждают до комнатной температуры и добавляют ДХМ (10 мл). Раствор фильтруют и концентрируют досуха. К остатку добавляют ДМФА (1,0 мл), 10% Pd/C (100 мг) и формиат аммония (200 мг) и нагревают раствор до 50°C в течение 1,5 час. В это время добавляют смесь вода: ацетонитрил=1:1 и 200 мкл TFA и раствор фильтруют для удаления катализатора. Фильтрат очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизируют, получая соединение **65** в виде TFA-соли. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,46 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,60 (ушир.с, 2H), 8,19 (с, 1H),

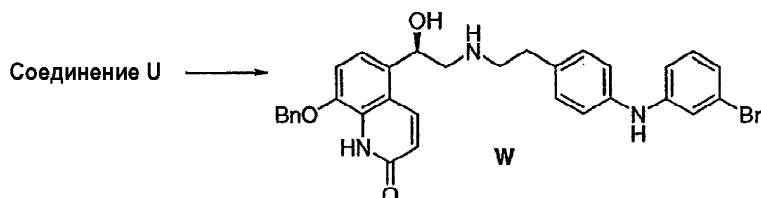
8,07 (д, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,37 (т, 2H), 7,15-7,30 (м, 3H), 6,85-7,10 (м, 9H), 6,51 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 5,23 (д, 1H), 2,70-3,15 (м, 6H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₁H₂₉N₃O₃ 492,23; найдено 492,3.

а. Синтез соединения **U**



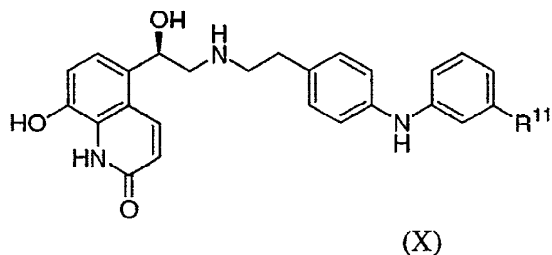
Соединение **HH** (пример 61В, часть f) (9,1 г, 18,62 ммоль), 4-аминофенетиламин (9,8 мл, 74,8 ммоль) и йодид натрия (4,2 г, 27,93 ммоль) помещают в колбу и продувают азотом. Добавляют метилсульфоксид (25 мл) и раствор помещают на масляную баню при 140°C. Раствор перемешивают в течение 20 мин при 140°C. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры, затем добавляют этилацетат (300 мл) и H₂O (300 мл). Распределяют фазы и органический слой промывают водой (4×200 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (4×200 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют в вакууме, получая соединение **U** (10,5 г).

б. Синтез соединения **W**



Соединение **U** (5,18 г, 9,53 ммоль), трис(дифенилфосфино)дипалладий(0) (0,44 г, 0,48 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0,63 г, 0,95 ммоль) и трет-бутилат натрия (1,83 г, 19,06 ммоль) объединяют в колбе и продувают азотом. Добавляют 1-бром-3-йодбензол (2,0 мл, 11,44 ммоль) и колбу снова продувают. Добавляют орто-ксилол (50 мл) и раствор нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 2,5 час, в это время ВЭЖХ-анализ показывает завершение реакции. Орто-ксилол удаляют в вакууме при нагревании и добавляют дихлорметан (200 мл). После растворения остатка добавляют целит (30 г) и смесь фильтруют, а остаток на фильтре промывают дихлорметаном, пока не соберут весь продукт. Раствор концентрируют досуха в вакууме, повторно растворяют в ТГФ (20 мл) и продувают азотом. Добавляют при помощи шприца тетрабутиламмонийфторид (20 мл, 1,0М в ТГФ, 20 ммоль) и перемешивают раствор при комнатной температуре в течение 18 час. Затем удаляют ТГФ и остаток повторно растворяют в ДХМ и промывают водой (1×200 мл) и полунасыщенным раствором хлорида натрия (1×200 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, концентрируют и хроматографируют на силикагеле (50 г, 0-10% метанол в дихлорметане), получая соединение **W** в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединений формулы (X) - соединений 66-93:



Примеры 66-69

Синтез соединений 66-69

Применяя методики, аналогичные описанной в примере 65, за исключением того, что фенилбороновую кислоту заменяют подходящей замещенной фенилбороновой кислотой, получают TFA-соли соединений **66-69**.

5 Соединение **66**: N-{2-[4-(3-(2-хлорфенил)фенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин (Формула (X), где R¹¹ обозначает 2-хлорфенил): ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) : 10,47 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,55, (ушир.с, 2H), 8,22, (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,32 (м, 3H), 7,22 (т, 1H), 7,01 (м, 8H), 6,89 (д, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,10 (д, 1H), 3,18 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₁H₂₈ClN₃O₃ 526,19; найдено 526,4.

10 Соединение **67**: N-{2-[4-(3-(2-метоксифенил)фенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин (Формула (X), где R¹¹ обозначает 2-метоксифенил): ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) : 10,46 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,60 (ушир.с, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,16 (м, 13H), 6,80 (д, 1H), 6,51 (д, 1H), 15 6,11 (с, 1H), 5,24 (д, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₂H₃₁N₃O₄ 522,24; найдено 522,7.

Соединение **68**: формула (X), где R¹¹ обозначает 4-гидроксиметилфенил: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) : 10,47 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,60 (ушир.с, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,30 (д, 2H), 7,20 (м, 2H), 7,00 (м, 8H), 6,51 (дд, 1H), 6,11 20 (с, 1H), 5,23 (д, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₂H₃₁N₃O₄ 522,24; найдено 522,4.

Соединение **69**: формула (X), где R¹¹ обозначает 4-метоксифенил: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) : 10,47 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,60 (ушир.с, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 6,85-7,20 (м, 12H), 6,51 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 5,23 (д, 1H), 25 3,70 (с, 3H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₂H₃₁N₃O₄ 522,24; найдено 522,4.

Пример 70Синтез соединения 70

30 Соединение **70**: формула (X), где R¹¹ обозначает 4-хлорфенил.

Соединение W (84,0 мг, 0,143 ммоль), 4-хлорфенилбороновую кислоту (27,2 мг, 0,172 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (PdCl₂(dppf)-ДХМ) (5,9 мг, 0,007 ммоль) объединяют в небольшой пробирке для работы под давлением и продувают N₂. Добавляют 1,2-диметоксиэтан (2,0 35 мл) и 2,0N карбонат цезия (150 мкл, 0,3 ммоль). Пробирку закупоривают и затем помещают на масляную баню при 90°C на 4 час. Далее раствор охлаждают до комнатной температуры и добавляют ДХМ (10 мл). Раствор фильтруют и концентрируют досуха. К остатку добавляют ДМФА (1,0 мл), 10% палладий на угле (10 мг) и реакционную смесь перемешивают при давлении водорода в 1 атм в течение 4 час. В это время добавляют 40 смесь вода:ацетонитрил=1:1 и 200 мкл TFA и раствор фильтруют для удаления катализатора. Фильтрат очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизуют, получая соединение **70** в виде TFA-соли. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,46 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,61 (ушир.с, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,53 (д, 2H), 7,42 (д, 2H), 7,23 (т, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,85-7,10 (м, 8H), 6,51 (д, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,24 (д, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,80 45 (м, 2H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₁H₂₈ClN₃O₃ 526,19; найдено 526,4.

Примеры 71-72Синтез соединений 71-72

50 Применяя методики, аналогичные описанной в примере 70, за исключением того, что 4-хлорфенилбороновую кислоту заменяют подходящей замещенной бороновой кислотой, получают TFA-соли соединений **71-72**.

Соединение **71**: формула (X), где R¹¹ обозначает 5-индолил: ¹H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6) δ : 11,07 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,60 (ушир.с, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,15-7,40 (м, 5H), 7,00-7,15 (м, 5H), 6,89 (д, 2H), 6,51 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,24 (д, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z : $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{33}H_{30}N_4O_3$ 531,24; найдено 531,4.

Соединение **72**: формула (X), где R^{11} обозначает 4-пиридил: 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 10,48 (с, 1H) 10,38 (с, 1H), 8,60 (ушир.м, 4H), 8,32 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,31 (м, 2H), 7,16 (д, 1H) 7,05 (м, 6H), 6,90 (д, 1H), 6,52 (дд, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,24 (д, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z : $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{30}H_{28}N_4O_3$ 493,23; найдено 493,5.

Пример 73

Синтез соединения 73

Соединение **73**: формула (X), где R^{11} обозначает водород. Получают TFA-соль соединения 73: 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 10,48 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,59 (ушир.с, 2H), 8,07 (дд, 2H), 6,85-7,17 (м, 10H), 6,72 (т, 1H), 6,52 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 5,22 (д, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z : $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{25}H_{25}N_3O_3$ 416,20; найдено 416,3.

Пример 74

Синтез N-{2-[4-(3-(3-цианофенил)фенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (74)

Соединение **74**: формула (X), где R^{11} обозначает 3-цианофенил.

Соединение **W** (пример 65, часть b) (58,1 мг, 0,100 ммоль), 3-цианофенилбороновую кислоту (17,6 мг, 0,120 ммоль) и комплекс $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном ($PdCl_2(dppf)$ -ДХМ) (примерно 6 мг, 0,007 ммоль) объединяют в небольшой пробирке для работы под давлением и продувают N_2 . Добавляют 1,2-диметоксиэтан (2,0 мл) и 2,0N карбонат цезия (200 мкл, 0,4 ммоль), пробирку закупоривают и затем помещают на масляную баню при 90°C на 5 час. Далее раствор охлаждают до комнатной температуры и добавляют ДХМ (10 мл). Раствор сушат (Na_2SO_4) в течение 30 мин, затем фильтруют, концентрируют и сушат в вакууме. Остаток растворяют в ДХМ (2 мл) и охлаждают до 0°C, затем добавляют трихлорид бора (1,0N в ДХМ, 1,0 мл, 1,0 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь гасят метанолом (10 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизуют, получая соединение **74** в виде TFA-соли. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,45 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,70 (ушир.2, 2H), 8,34 (м, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,85 (дт, 1H), 7,74 (дт, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,20-7,30 (м, 2H), 6,95-7,10 (м, 7H), 6,90 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,25 (д, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z : $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{32}H_{28}N_4O_3$ 517,23; найдено 517,4.

Примеры 75-93

Синтез соединений 75-93

Применяя методики, аналогичные описанной в примере 74, за исключением того, что 3-цианофенилбороновую кислоту заменяют подходящей замещенной бороновой кислотой, получают TFA-соли соединений **75-93**.

Соединение **75**: формула (X), где R^{11} обозначает транс-2-фенилвинил m/z : $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{33}H_{31}N_3O_3$ 518,25; найдено 518,3.

Соединение **76**: N-{2-[4-(3-(3-пиридил)фенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин (формула (X), где R^{11} обозначает 3-пиридил): 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) : 10,38 (ушир.с, 2H), 8,84 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,05 (м, 7H), 6,90 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 5,28 (д, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,83 (м, 2H); m/z : $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{30}H_{28}N_4O_3$ 493,23; найдено 493,5.

Соединение **77**: формула (X), где R^{11} обозначает 4-цианофенил: 1H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6) : 10,45 (ушир.с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,62 (ушир.с, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,84 (д, 2H), 7,72 (д, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,18 (м, 7H), 6,91 (д, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,24 (м, 1H), 3,12 (м, 4H), 2,81 (м, 2H); m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{32}H_{28}N_4O_3$ 516,60; найдено 517,4.

5 Соединение **78**: формула (X), где R^{11} обозначает 3,5-диметилизоксазол-4-ил: m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{30}H_{30}N_4O_4$ 511,24; найдено 511,5.

Соединение **79**: формула (X), где R^{11} обозначает 2-фуранил: 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,15 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 8,64 (ушир.с, 1H), 8,10 (т, 2H), 7,08 (м, 9H), 6,77 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 6,02 (кв, 1H), 5,25 (д, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,85 (м, 2H); m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{29}H_{27}N_3O_4$ 482,21; найдено 481,4.

Соединение **80**: формула (X), где R^{11} обозначает тиафен-2-ил: 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) : 10,47 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,62 (ушир.с, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,06 (м, 7H), 6,90 (д, 2H), 6,50 (д, 1H), 6,10 (д, 1H), 5,23 (м, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,85 (м, 2H); m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{29}H_{27}N_3O_3S$ 498,19; найдено 498,5.

Соединение **81**: формула (X), где R^{11} обозначает 3-нитрофенил: m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{31}H_{28}N_4O_5$ 537,22; найдено 537,3.

20 Соединение **82**: формула (X), где R^{11} обозначает 4-формилфенил: m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{32}H_{29}N_3O_4$ 520,23; найдено 520,5.

Соединение **83**: формула (X), где R^{11} обозначает 2-пирролил. Применяя методику, аналогичную описанной в примере 74, за исключением того, что 3-цианофенилбороновую кислоту заменяют 1-(трет-бутоксикарбонил)пиррол-2-бороновой кислотой, получают TFA-соль соединения **83**. Удаление защитной Вос-группы происходит в реакционных условиях. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) : 11,13 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,58 (ушир.с, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,05 (м, 9H), 6,75 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,22 (м, 1H), 3,12 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{29}H_{28}N_4O_3$ 481,23; найдено 481,3.

30 Соединение **84**: формула (X), где R^{11} обозначает 4-карбоксилфенил: m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{32}H_{29}N_3O_5$ 536,22; найдено 536,3.

Соединение **85**: формула (X), где R^{11} обозначает 4-метилсульфонилфенил: 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) : 10,45 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,58 (ушир.с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,90 (д, 2H), 7,77 (д, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,04 (м, 7H), 6,88 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,22 (д, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,11 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{32}H_{31}N_3O_5S$ 570,21; найдено 570,3.

Соединение **86**: формула (X), где R^{11} обозначает 4-гидроксифенил. Применяя методику, аналогичную описанной в примере 74, за исключением того, что 3-цианофенилбороновую кислоту заменяют 4-бензилоксифенилбороновой кислотой, получают TFA-соль соединения **86**. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) : 10,46 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,71 (ушир.с, 2H), 8,12 (м, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,02 (м, 9H), 6,75 (д, 2H), 6,51 (д, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,25 (д, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{31}H_{29}N_3O_4$ 508,23; найдено 508,3.

45 Соединение **87**: N-{2-[4-(3-(4-аминометилфенил)фенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин (формула (X), где R^{11} обозначает 4-(аминометил)фенил): m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{32}H_{32}N_4O_3$ 521,26; найдено 521,3.

Соединение **88**: формула (X), где R^{11} обозначает 4-этоксифенил: m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{33}H_{33}N_3O_4$ 536,26; найдено 536,3.

50 Соединение **89**: формула (X), где R^{11} обозначает тиафен-3-ил: m/z: $[M+H^+]$ рассчитано для $C_{29}H_{27}N_3O_3S$ 498,19; найдено 498,3.

Соединение **90**: формула (X), где R^{11} обозначает 2-индолил: m/z: $[M+H^+]$ рассчитано

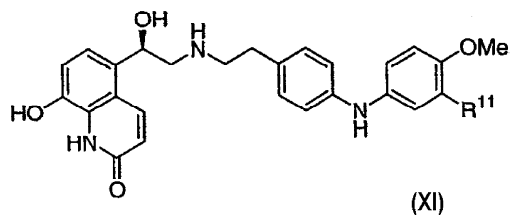
для $C_{33}H_{30}N_4O_3$ 531,24; найдено 531,3.

Соединение **91**: N-{2-[4-(3-(3-хлорфенил)фенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин (формула (X), где R^{11} обозначает 3-хлорфенил): 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 10,45 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,58 (ушир.с, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,21 (м, 14H), 6,51 (д, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,23 (д, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{31}H_{28}ClN_3O_3$ 526,03; найдено 526,3.

Соединение **92**: формула (X), где R^{11} обозначает 3-метоксифенил: m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{32}H_{31}N_3O_4$ 522,24; найдено 522,0.

Соединение **93**: формула (X), где R^{11} обозначает 3-фторфенил: 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 10,42 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,60 (ушир.с, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,2 (м, 14H), 6,51 (д, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,23 (д, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,81 (м, 2H); m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{31}H_{28}FN_3O_3$ 509,58; найдено 510,3.

Синтез соединений формулы (XI) - соединений 94-101



Пример 94

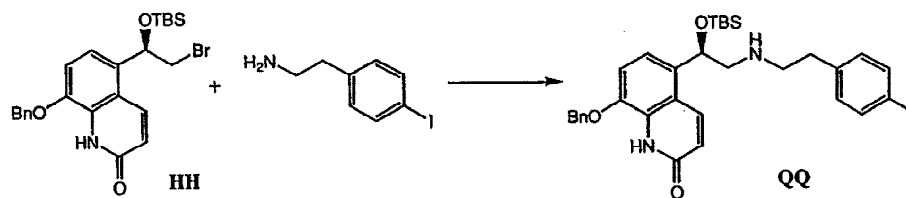
Синтез N-{2-[4-(3-(3-пиридил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (94)

Соединение **94**: формула (XI), где R^{11} обозначает 3-пиридил

а. Синтез 4-йодфенетиламина

4-Йодфенилацетонитрил (4,80 г, 19,7 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (25 мл) под азотом и добавляют при помощи шприца 1,0М боран в тетрагидрофуране (29,6 мл, 29,6 ммоль). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 1 час, затем охлаждают на льду и гасят избыток борана, добавляя метанол (100 мл). Когда прекращается образование водорода, растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в тетрагидрофуране (25 мл) и добавляют 4N HCl в диоксане (6,0 мл, 24 ммоль), а затем эфир (75 мл). Соль гидрохлорид 4-йодфенетиламина собирают на воронке Бюхнера, промывают эфиром (2×50 мл) и сушат при пониженном давлении. Для получения свободного основания твердые вещества распределяют между дихлорметаном (200 мл) и 1N NaOH (100 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, получая 4-йодфенетиламин (4,52 г) в виде бесцветного масла.

б. Синтез соединения **QQ**



К раствору 4-йодфенетиламина (4,5 г, 22 ммоль) в метилсульфоксиде (13 мл) под азотом добавляют соединение **HH** (из примера 61B, часть f) (7,3 г, 15 ммоль), бикарбонат натрия (3,7 г, 44 ммоль) и йодид натрия (3,3 г, 22 ммоль). Смесь нагревают при 140°C на масляной бане в течение 25 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляют воду (100 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (2.150 мл). Объединенные экстракты промывают 1N HCl (2×50 мл), водой (50 мл), 10% тиосульфатом натрия (50 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и

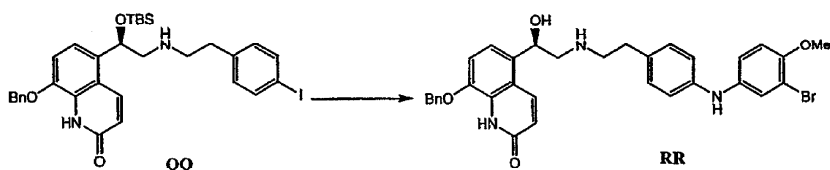
насыщенным раствором соли (50 мл). Раствор сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт очищают двумя частями методом флэш-хроматографии на силикагеле (75 г), элюируя 0-5% метанолом в дихлорметане, содержащем 0,5% триэтиламина.

Соединение **QQ** (6,1 г) выделяют в виде темно-желтого масла.

5 с. Синтез 4-амино-2-броманизола

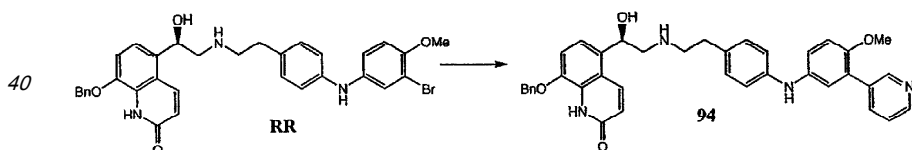
К смеси 2-бром-4-нитроанизола (5,0 г, 21,5 ммоль, Lancaster), этанола (25 мл) и воды (25 мл) добавляют железо в виде порошка (4,8 г, 86 ммоль) и 12N HCl (0,5 мл). Раствор нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 20 мин. Добавляют 1N NaOH (10 мл) и реакционную смесь, пока она еще горячая, фильтруют через слой целита и промывают этанолом (2×50 мл). Этанол удаляют при пониженном давлении и экстрагируют остаток дихлорметаном (2×100 мл). Органические экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Сырой продукт очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле (75 г), элюируя дихлорметаном и получая 4-амино-2-броманизол в виде светлого красновато-коричневого твердого вещества.

15 d. Синтез соединения **RR**



Колбу, содержащую соединение **QQ** (0,966 г, 1,48 ммоль), 4-амино-2-броманизол (0,35 г, 1,78 ммоль), трис(дибензилидинацетон)дипалладий(0), (0,068 г, 0,074 ммоль), BINAP (0,092 г, 0,148 ммоль) и трет-бутилат натрия (0,569 г, 5,92 ммоль), продувают азотом и затем добавляют безводный орто-ксилол (30 мл). Смесь нагревают при 115°C на масляной бане в течение двух часов. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и удаляют растворитель при пониженном давлении. Коричневатый осадок повторно растворяют в дихлорметане и фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении, растворяют в ТГФ (20 мл) и продувают азотом. Добавляют тетрабутиламмонийфторид (1,0N в ТГФ, 4,5 мл, 4,5 ммоль) и раствор перемешивают в течение 18 час при комнатной температуре. Растворитель удаляют при пониженном давлении и распределяют остаток между водой и ДХМ. Органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH в ДХМ), получая соединение **RR**.

е. Синтез соединения **94**



В продутую азотом пробирку для исследования с заворачивающейся крышкой помещают соединение **RR** (73 мг, 0,12 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II)-дихлорметан (10мг) и 3-пиридилбороновую кислоту (18 мг, 0,14 ммоль). Добавляют диметоксиэтан (2,5 мл), а затем 2,0N карбонат цезия (0,20 мл, 0,40 ммоль). Смесь нагревают при 90°C на 4 час. Далее раствор охлаждают до комнатной температуры и добавляют ДХМ (20 мл). Раствор сушат (Na_2SO_4) в течение 30 мин, затем фильтруют, концентрируют и сушат в вакууме. Остаток растворяют в ДХМ (2 мл) и охлаждают до 0°C, а затем добавляют трихлорид бора (1,0N в ДХМ, 1,0 мл, 1,0 ммоль). Через 10 мин реакцию гасят метанолом (10 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизируют, получая TFA-соль N-{2-[4-(3-(3-пиридил)-4-

метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**94**). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10; m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ 523,24; найдено 523,3.

Образец TFA-соли (25 мг) растворяют в ацетонитриле (0,5 мл) и воде (0,5 мл) с последующим добавлением 1N HCl (0,10 мл, 0,10 ммоль). Раствор лиофилизуют в порошок, который повторно растворяют в ацетонитриле (0,5 мл) и воде (0,5 мл). Добавляют 1N HCl (0,10 мл, 0,10 ммоль). Лиофилизация дает соль гидрохлорид соединения **94** в виде белого порошка. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,49 (ушир.с, 1H), 9,44 (ушир.с, 1H), 8,97 (д, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,77 (ушир.с, 1H), 8,61 (дт, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 6,90-7,15 (м, 8H), 6,47 (д, 1H), 5,39 (д, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,02 (м, 4H), 2,82 (м, 2H); m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ 523,24; найдено 523,6.

Пример 95

Синтез N-{2-[4-(3-(3-цианофенил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (**95**)

Соединение **95**: формула (XI), где R^{11} обозначает 3-цианофенил.

В продутую азотом пробирку для исследования с заворачивающейся крышкой помещают соединение **RR** (из примера 94, часть d) (100 мг, 0,163 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-дихлорметан (10 мг) и 3-цианофенилбороновую кислоту (35 мг, 0,20 ммоль). Добавляют диметоксиэтан (3 мл), а затем 2,0N карбонат цезия (0,30 мл, 0,60 ммоль). Смесь нагревают при 90°C на 4 час.

Далее раствор охлаждают до комнатной температуры и распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой сушат (Na_2SO_4), концентрируют и сушат при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДХМ (5 мл) и охлаждают до 0°C, а затем добавляют трихлорид бора (1,0N в ДХМ, 2,0 мл, 2,0 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь гасят метанолом (20 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают методом ВЭЖХ с обращенной фазой. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяют и лиофилизуют, получая TFA-соль соединения **95**. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,47 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,57 (ушир.с, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,53 (т, 2H), 7,07 (д, 1H), 6,95-7,00 (м, 4H), 6,85-6,92 (м, 3H), 6,50 (дд, 1H), 6,09 (д, 1H), 5,22 (д, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ 547,24; найдено 547,5.

Примеры 96-102

Синтез соединений 96-102

Применяя методики, аналогичные описанной в примере 95, за исключением того, что 3-цианофенилбороновую кислоту заменяют подходящей замещенной фенилбороновой кислотой, получают TFA-соли соединений **96-102**.

Соединение **96**: N-{2-[4-(3-(4-аминометилфенил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин (формула (XI), где R^{11} обозначает 4-(аминометил)фенил): ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 10,47 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,58 (ушир.с, 2H), 8,07 (м, 4H), 7,87 (с, 1H), 7,40 (дд, 4H), 7,07 (д, 1H), 6,84-7,05 (м, 8H), 6,50 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 5,23 (д, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,05 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,75 (м, 2H); m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$ 551,27; найдено 551,5.

Соединение **97**: N-{2-[4-(3-(4-пиридил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин (формула (XI), где R^{11} обозначает 4-пиридил): ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) : 10,46 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 8,65 (д, 2H), 8,62 (ушир.с, 1H), 8,06 (д, 2H), 7,97 (ушир.с, 1H), 7,73 (д, 2H), 6,95-7,10 (м, 7H), 6,90 (дд, 2H), 6,12 (ушир.с, 1H), 5,23 (д, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ 523,24; найдено 523,6.

Соединение **98**: формула (XI), где R^{11} обозначает 4-формилфенил: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) : 10,46 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,57 (ушир.с, 2H), 8,05 (д,

1H), 7,91 (ушир.с, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,61 (д, 2H), 6,95-7,10 (м, 7H), 6,89 (дд, 2H), 6,50 (дд, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,22 (д, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,05 (м, 4H), 2,75 (м, 2H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₃H₃₁N₃O₅ 550,24; найдено 550,6.

Соединение **99**: формула (XI), где R¹¹ обозначает 4-метилсульфонил: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,46 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,55 (ушир.с, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86 (д, 2H), 6,74 (д, 2H), 6,93-7,10 (м, 6H), 6,85-6,92 (м, 3H), 6,51 (дд, 1H), 6,09 (д, 1H), 5,22 (д, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 3,05 (м, 4H), 2,75 (м, 2H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₃H₃₃N₃O₆S 600,22; найдено 600,5.

Соединение **100**: N-{2-[4-(3-(4-гидроксифенил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин (формула (XI), где R¹¹ обозначает 4-гидроксифенил). Применяя методику, аналогичную описанной в примере 95, за исключением того, что 3-цианофенилбороновую кислоту заменяют 4-бензилоксифенилбороновой кислотой, получают ТФА-соль соединения **100**. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 10,46 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,57 (ушир.с, 2H), 8,06 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,18 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 6,97 (д, 2H), 6,80-6,90 (м, 6H), 6,69 (д, 2H), 6,51 (дд, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,23 (д, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,05 (м, 4H), 2,78 (м, 2H); m/z: [M+H] рассчитано для C₃₂H₃₁N₃O₅ 538,24; найдено 538,5.

Соединение **101**: N-{2-[4-(3-(тиофен-3-ил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин (формула (XI), где R¹¹ обозначает тиофен-3-ил). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 10,47 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,57 (ушир.с, 2H), 8,06 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,74 (дд, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,80-7,00 (м, 7H), 6,51 (дд, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,23 (д, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (м, 2H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₀H₂₉N₃O₄S 528,20; найдено 528,3.

Соединение **102**: N-{2-[4-(3-(3-хлорфенил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин (формула (XI), где R¹¹ обозначает 3-хлорфенил). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 10,46 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,76 (ушир.с, 1H), 8,62 (ушир.с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (ушир.с, 1H), 7,15-7,23 (м, 5H), 6,85-7,10 (м, 11H), 6,50 (д, 1H), 6,09 (ушир.с, 1H), 5,27 (д, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (м, 2H); m/z: [M+H⁺] рассчитано для C₃₂H₃₀ClN₃O₄ 556,20; найдено 556,2.

Пример 103

Синтез N-{2-[4-(3-(3-цианофенил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (95)

Применяя методики, аналогичные описанным в примере 61C и на стадии удаления защиты примера 61B, за исключением того, что гидрохлорид 4-метокси-3-фениланилина заменяют 3-(3-цианофенил)-4-метоксианилином в примере 61C, часть d, получают соединение **95**.

Промежуточное соединение 3-(3-цианофенил)-4-метоксианилин получают следующим образом.

а. Синтез 2-(3-цианофенил)-4-нитроанизола

Комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-дихлорметан (1:1) (1,43 г) добавляют к перемешиваемой смеси 3-цианофенилбороновой кислоты (10,0 г, 61,8 ммоль) и 2-бром-4-нитроанизол (14,35 г, 62 ммоль) в 2,0N растворе карбоната цезия (92,7 мл, 185,4 ммоль) и диметилового эфира этиленгликоля (200 мл). Колбу продувают азотом и нагревают при 90°C (масляная баня) в течение 4 час. Смеси дают охладиться до комнатной температуры в течение ночи, в это время из раствора осаждается продукт. Твердое вещество собирают на воронке Бюхнера, промывают водой и сушат при пониженном давлении, получая 2-(3-цианофенил)-4-нитроанизол (15,7 г).

б. Синтез 3-(3-цианофенил)-4-метоксианилина

Цинковую пыль (20,26 г, 310 ммоль) добавляют частями за 5 мин к раствору 2-(3-цианофенил)-4-нитроанизола (15,7 г, 62 ммоль) и формиата аммония (19,48 г, 310 ммоль) в метаноле (500 мл) и тетрагидрофуране (500 мл). Реакция завершается через 1 час

перемешивания при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют и концентрируют фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 5% метанолом в дихлорметане и получая 3-(3-цианопенил)-4-метоксианилин (10 г, 44 ммоль) в виде желтого масла.

5 **Пример 104**

Синтез N-{2-[4-(3-(4-аминометилфенил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (96)

10 Применяя методики, аналогичные описанным в примере 61С и на стадии удаления защиты примера 61В, за исключением того, что гидрохлорид 4-метокси-3-фениланилина заменяют 3-(4-аминометилфенил)-4-метоксианилином в примере 61С, часть d, получают соединение **96**.

Промежуточное соединение 3-(4-аминометилфенил)-4-метоксианилин получают следующим образом.

а. Синтез 2-(4-аминометилфенил)-4-нитроанизола

15 Смесь 2-бром-4-нитроанизола (5,80 г, 25,0 ммоль) и гидрохлорида 4-(аминометил)фенилбороновой кислоты (4,96 г, 26,6 ммоль) перемешивают в 1-пропанол (50 мл) под азотом. Добавляют трифенилфосфин (315 мг, 1,20 ммоль) и ацетат палладия(II) (90 мг, 0,40 ммоль), а затем 2,0N карбонат натрия (33 мл, 66 ммоль). Смесь нагревают при 95°C (масляная баня) под азотом в течение 3 час, за это время
20 взаимодействие завершается, что оценивают методом ТСХ. Добавляют воду (25 мл) и смесь перемешивают на открытом воздухе в течение 2 час при комнатной температуре. Смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл, 2.50 мл) и объединенные экстракты промывают раствором бикарбоната натрия (25 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл). Данный раствор сушат сульфатом натрия и концентрируют до масла, которое очищают методом
25 флэш-хроматографии на силикагеле (100 г), элюируя смесью 0-4% метанол/0,5% триэтиламин/дихлорметан. Чистые фракции объединяют и концентрируют, получая 2-(4-аминометилфенил)-4-нитроанизол (4,6 г) в виде желтого твердого вещества.

б. Синтез 3-(4-аминометилфенил)-4-метоксианилина

30 Раствор 2-(4-аминометилфенил)-4-нитроанизола (4,50 г) в метаноле (200 мл) обрабатывают 10% палладием на угле (200 мг). Реакционную смесь перемешивают при давлении водорода, равном одной атмосфере, в течение 2,5 час. Реакционную смесь фильтруют через целит и остаток на фильтре промывают метанолом (3.25 мл). Фильтрат концентрируют досуха и остаток очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле (80 г), элюируя смесью 0-6% метанол/0,5% триэтиламин/дихлорметан. Чистые фракции
35 объединяют и концентрируют, получая 3-(4-аминометилфенил)-4-метоксианилин в виде белого порошка.

Пример 105

Синтез N-{2-[4-(3-(3-хлорфенил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламина (102)

40 Применяя методики, аналогичные описанным в примере 61С и на стадии удаления защиты примера 61В, за исключением того, что гидрохлорид 4-метокси-3-фениланилина заменяют 3-(3-хлорфенил)-4-метоксианилином в примере 61С, часть d, получают соединение **102**.

45 Промежуточное соединение 3-(3-хлорфенил)-4-метоксианилин получают следующим образом.

а. Синтез 2-(3-хлорфенил)-4-нитроанизола

В колбу, содержащую двухфазную смесь 2-бром-4-нитроанизола (15,0 г, 64,6 ммоль) и 3-хлорфенилбороновой кислоты (12,1 г, 77,6 ммоль) в диметиловом эфире этиленгликоля (187,5 мл) и 2,0N карбоната цезия (97 мл), добавляют комплекс [1,1'-
50 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-дихлорметан (1:1) (1,5 г). Смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 4 час в атмосфере азота. Сырую реакционную смесь распределяют между этилацетатом (350 мл) и насыщенным раствором соли (250 мл) и затем фильтруют через воронку Бюхнера. Слои разделяют и

органический слой промывают насыщенным раствором соли (250 мл). Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют до темного масла. Сырой остаток очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента дихлорметан и получая 2-(3-хлорфенил)-4-нитроанизол в виде желтого твердого вещества (13,9 г, 59,4 ммоль).

б. Синтез 3-(3-хлорфенил)-4-метоксианилина

К смеси 2-(3-хлорфенил)-4-нитроанизола (0,5 г, 1,9 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и метаноле (5 мл) добавляют оксид платины (IV) (1 мг). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре и давлении водорода, равном одной атмосфере, в течение 4,5 час. Суспензию фильтруют через целит и концентрируют при пониженном давлении, получая 3-(3-хлорфенил)-4-метоксианилин в виде светло-желтого масла (405 мг, 1,7 ммоль).

При том, что настоящее изобретение описано со ссылкой на свои конкретные варианты, специалистам в данной области понятно, что можно делать различные изменения и производить эквивалентные замены, не отклоняясь от истинного духа и области данного изобретения. Кроме того, возможны многие модификации для адаптации конкретной ситуации, материала, рассматриваемой композиции, способа, стадии или стадий способов к целям, духу и области настоящего изобретения. Подразумевается, что все такие модификации включены в область приложенной здесь формулы изобретения. Кроме того, все цитированные здесь выше публикации, патенты и патентные документы полностью включены здесь при ссылке, даже если индивидуально включены в виде ссылки.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ			
пример	тест В β_2 агонистическая активность pEC50	тест С β_2 агонистическая активность pEC50	тест С β_2 агонистическая эффективность % эффект.
1	>8		
2	>8		
3	>8		
4	>8	>7.5	>30
5	>8		
6	>8		
7	>8		
8	>8		
9	>8		
10	>8		
11	>8		
12	>8		
13	>9.5	>9	>30
14	>8	>7.5	>30
15	>9.5	>7.5	>60
16	>8		
17	>8		
18	>8		
19	>8		
20	>8		
21	>8		
22	>8		
23	>8	>7.5	>30
24	>8		
25	>8		
26	>8		
27	>8		
28	>8		
29	>8		
30	>8	>7.5	>30
31	>8		
32	>8		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

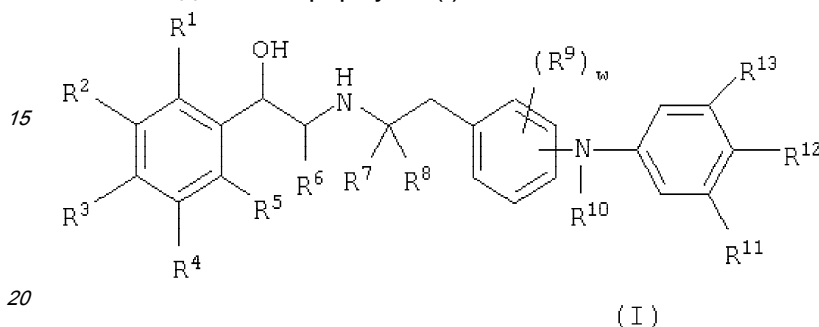
50

33	>8		
34	>8		
35	>8		
36	>8		
37	>8	>7.5	>30
38	>9.5	>7.5	>80
39	>8		
40	>8		
41	>8		
42	>8		
43	>8		
44	>8		
45	>8		
46	>8		
47	>8		
48	>8		
49	>8	>7.5	>60
50	>8		
51	>8		
52	>8	>7.5	>80
53	>8	>7.5	>60
54	>9.5	>9	>80
55	>8	>7.5	>30
56	>8	>7.5	>60
57	>8		
58	>8	>7.5	>60
59	>9.5	>7.5	>30
60	>8	>7.5	>60
61	>9.5	>9	>80
62	>8	>7.5	>30
63	>9.5	>9	>80
64	>8	>7.5	>30
65	>9.5	>9	>80
66	>8	>7.5	>80
67	>8	>7.5	>80
68	>8	>9	>80
69	>8	>7.5	>80
70	>8	>7.5	>80
71	>8	>9	>80
72	>9.5	>9	>80
73	>8	>9	>80
74	>9.5	>9	>80
75	>8	>7.5	>60
76	>9.5	>9	>80
77	>8	>7.5	>60
78	>9.5	>9	>80
79	>9.5	>9	>80
80	>9.5	>9	>80
81	>9.5	>9	>60
82	>9.5	>9	>80
83	>9.5	>9	>80
84	>8	>7.5	>80
85	>9.5	>9	>80
86	>9.5	>9	>80
87	>9.5	>9	>80
88	>8	>7.5	>80
89	>9.5	>9	>80
90	>8	>7.5	>80
91	>9.5	>7.5	>80
92	>8	>7.5	>80
93	>9.5	>9	>80

94	>9.5	>9	>60
95	>9.5	>9	>80
96	>9.5	>9	>80
97	>9.5	>9	>60
98	>9.5	>9	>80
99	>9.5	>7.5	>80
100	>9.5	>9	>80
101	>9.5	>9	>80
102	>9.5	>9	>80

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



где каждый из R^1 - R^5 независимо выбран из группы, включающей водород, C_{1-4} алкил и R^a , где алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из R^b ;

или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием группы $-NR^dC(=O)C(R^d)=C(R^d)-$;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

R^8 представляет собой водород;

R^9 представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{10} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

каждый R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, включающей водород, C_{1-4} алкил, винил, циклогексил, фенил,

галоген, $-CO_2R^d$, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$, $-N(NR^dR^e)R^d$ или $-S(O)_2NR^dR^e$, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, включающий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, S и O, 9-членный бициклический гетероарил, включающий N в качестве гетероатома и 5-членный гетероцикл, включающий N в качестве гетероатома;

или R^{11} и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-или 7-членное гетероциклическое кольцо, включающее O в качестве гетероатома;

где для R^{11} - R^{13} каждый фенил или гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^c ; каждый гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из R^b и R^c ;

алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из R^b , и винил необязательно замещен заместителем, выбранным из R^m ;

каждый R^a независимо является $-OR^d$, $-NO_2$, галогеном, $-S(O)_mR^d$, $-NR^dR^e$, $-C(=O)R^d$, $-CO_2R^d$, $-CN$ или $-NR^dC(=O)R^e$;

каждый R^b независимо является $-OH$, $-NH_2$ или оксо;

каждый R^c независимо представляет собой R^a , винил или C_{1-3} алкил, где каждый алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из R^b ;

каждый R^d и R^e независимо представляет собой водород, C_{1-3} алкил, фенил, или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, включающий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, S; где каждый алкил, фенил или гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 заместителями, независимо выбранными из R^h ; или R^d и R^e вместе с атомами, к которым

они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, имеющее 6 кольцевых атомов, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1 дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода;

каждый R^h независимо представляет собой галоген, C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкокси, фенил или $-CF_3$;

каждый R^m представляет фенил;

m равно 0, 1 или 2;

w равно 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или стереоизомер.

2. Соединение по п.1, где R^1 обозначает водород; R^2 обозначает водород; R^3 обозначает гидроксигруппу; R^4 и R^5 вместе представляют $-NHC(=O)CH=CH-$.

3. Соединение по п.1, где каждый из R^{11} и R^{12} независимо выбран из группы, включающей водород, C_{1-4} алкил, циклогексил, фенил,

пиразолинил, $-OR^d$, $-S(O)_mR^d$ и $-S(O)_2NR^dR^e$; где пиразолинил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-3} алкила и оксо;

R^{13} обозначает водород;

w равно 0;

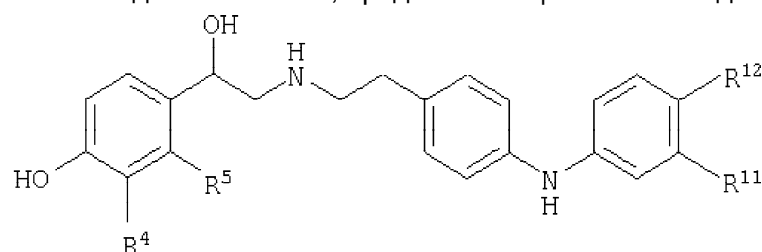
R^d и R^e независимо выбраны из группы, включающей водород, C_{1-3} алкил, фенил, $-CF_3$, пиридил, тиазолил, пиримидинил, где каждый фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CF_3$ и C_{1-3} алкила, каждый пиримидинил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-3} алкила и OC_{1-3} алкила, или

R^d и R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолино или пиперидино.

4. Соединение по п.3, где R^{11} обозначает водород или фенил,

и R^{12} обозначает $-OC_{1-3}$ алкил; или R^{11} обозначает фенил, и R^{12} обозначает водород.

5. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (II):



(II)

где R^4 обозначает $-CH_2OH$ или $-NHCHO$ и R^5 представляет водород или R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют собой $-NHC(=O)CH=CH-$;

R^{11} обозначает фенил или гетероарил, где фенил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, $-OR^d$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R^d$, $-C(=O)R^d$ и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен гидроксигруппой или аминогруппой, где R^d обозначает водород или C_{1-3} алкил; гетероарил обозначает пиридил, пирролил, индолил, фуранил или тиафенил и каждый гетероарил необязательно замещен 1 или 2 C_{1-3} алкильными заместителями;

R^{12} представляет собой водород или $-OC_{1-3}$ алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или стереоизомер.

6. Соединение по п.5, где R^{11} представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 заместителем, выбранным из галогена, $-OR^d$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R^d$, $-C(=O)R^d$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, где R^d обозначает водород или C_{1-3} алкил.

7. Соединение по п.5, где R^{11} представляет собой фенил, пиридил или тиафенил, где каждый фенил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из группы,

включающей хлор, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, и R^{12} обозначает водород, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{OC}_2\text{H}_5$.

8. Соединение по п.5, где R^4 и R^5 , взятые вместе, представляют $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$; R^{11} представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 заместителем, выбранным из группы, включающей хлор, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, и R^{12} представляет собой $-\text{OCH}_3$.

9. Соединение по п.5, где соединение представляет собой смесь стереоизомеров, в которой количество стереоизомера, имеющего (R)-ориентацию по хиральному центру, к которому присоединена гидроксигруппа, больше чем количество стереоизомера, имеющего (R)-ориентацию по хиральному центру, к которому присоединена гидроксигруппа.

10. Соединение по п.5, где соединение представляет собой стереоизомер, имеющий (R)-ориентацию по хиральному центру, к которому присоединена гидроксигруппа.

11. Соединение по п.5, где указанное соединение выбрано из группы, включающей:

N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(4-этоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-гидрокси-метил-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенилфенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-гидрокси-метил-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-гидрокси-метил-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенил-4-этоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-гидроксиметил-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(4-этоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенилфенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенил-4-этоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(3-формамидо-4-гидроксифенил)этиламин;

N-{2-[4-(4-этоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенилфенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(3-фенил-4-этоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(3-(2-хлорфенил)фенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(3-(2-метоксифенил)фенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(3-(3-цианофенил)фенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(3-(4-аминометилфенил)фенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(3-(3-хлорфенил)фенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(3-(4-аминометилфенил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(3-(3-цианопенил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(3-(4-гидроксифенил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин;

5 N-{2-[4-(3-(3-пиридил)фенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(3-(3-пиридил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин;

10 N-{2-[4-(3-(4-пиридил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин;

N-{2-[4-(3-(тиофен-3-ил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин и

N-{2-[4-(3-(3-хлорфенил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин.

15 12. Соединение по п.5, представляющее N-{2-[4-(3-фенил-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин.

13. Соединение по п.5, представляющее N-{2-[4-(3-(3-хлорфенил)-4-метоксифенил)аминофенил]этил}-(R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2(1H)-хинолинон-5-ил)этиламин.

20 14. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами агонизирования β_2 адренергических рецепторов, включающая терапевтически эффективное соединение по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, где композиция приготовлена для введения путем ингаляции.

25 16. Фармацевтическая композиция по п.14, где композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество стероидного противовоспалительного агента.

17. Соединение по любому из пп.1-13, обладающее свойствами агонизирования β_2 адренергических рецепторов

30 18. Применение соединения по любому из пп.1-13 в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с активностью β_2 адренергических рецепторов у млекопитающих.

19. Применение по п.18, где заболевание или состояние является легочной болезнью.

20. Применение по п.19, где легочная болезнь является астмой или хроническим закупоривающим легочным заболеванием.

35 21. Применение по п.18, где заболевание или состояние выбрано из группы, включающей преждевременные роды, неврологические нарушения, сердечные нарушения и воспаление.

22. Способ модуляции β_2 адренергических рецепторов, включающий стимуляцию β_2 адренергических рецепторов модулирующим количеством соединения по любому из пп.1-13.

40 Приоритет по пунктам:

13.11.2001 по п.12;

28.12.2001 по пп.1-11, 13-22.

45

50