

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107581 A

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) C 07 D 211/34
C 07 D 295/14
C 07 D 213/40
A 61 K 31/49
A 61 P 3/06

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107581
(22) Заявено на 21.02.2003
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 00203067 (32) 04.09.2000 (33) EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 11 на 28.11.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
BEERSE (BE)

(72) Изобретател(и):
Lieven Meerpoel
Peter Walter Roevens
Leo Jacobus Jozef Backx
Louis Jozef Elizabeth Van Der Veken
Marcel Villevoeye
Beerse (BE)

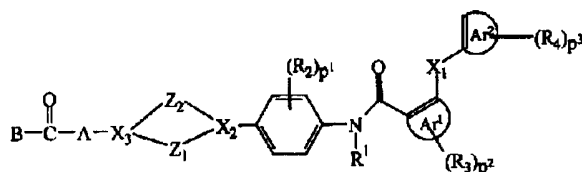
(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/EP01/09926, 27.08.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO02/20501, 14.03.2002

(54) ПОЛИАРИЛКАРБОКСАМИДИ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ КАТО СРЕДСТВА, ПОНИЖАВАЩИ ЛИПИДИТЕ

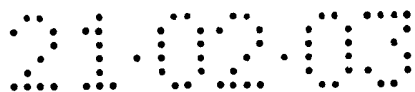
(57) Полиарилкарбоксамидните съединения с формула



се използват като средства, понижаващи липидите.

18 претенции

BG 107581 A



2427/03-GP

ПОЛИАРИЛКАРБОКСАМИДИ И ТЯХНОТО ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО ПОНИЖАВАЩИ ЛИПИДИТЕ СРЕДСТВА

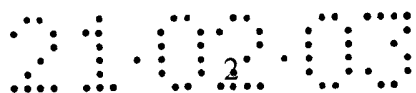
Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до нови полиарилкарбоксамиди, притежаващи инхибираща активност към аполипопротеин В и наред с това понижаваща липидите активност. Изобретението се отнася освен това до методи за получаване на такива съединения, до фармацевтични състави, съдържащи споменатите съединения, както и до използване на цитираните съединения като лекарство средство за лечение на хиперлипидемия, затлъстяване и диабет тип II.

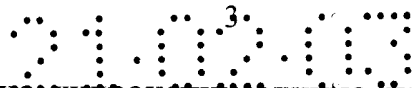
Предшестващо състояние на техниката

Затлъстяването е причина за голям брой от сериозните здравословни проблеми като възрастово начало на диабет и сърдечна болест. В допълнение на това намаляването на теглото се превръща в идея фикс сред все по-голяма част от човешкото население.

Понастоящем е широко известна причинната връзка между хиперхолестеролемия, по-специално тази, която е свързана с увеличена плазмена концентрация на липопротеини с ниска плътност (означавани тук като LDL) и липопротеини с много ниска плътност (означавани тук като VLDL) и преждевременна атеросклероза и/или сърдечно-съдова болест. Сега обаче съществува ограничен брой лекарства за лечение на



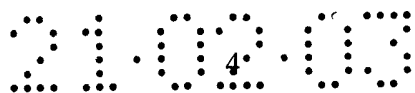
хиперлипидемията. Основно използваните лекарства за въздействие върху хиперлипидемията включват смоли, усилващи екскрецията на жлъчна киселина като холестирамин и колестипол, производни на фибриновата киселина като бецафибрат, клофибрат, фенофибрат, ципрофибрат и гемфиброзил, никотинова киселина и инхибитори на холестероловия синтез като инхибитори на HMG Co-ензим-A редуктаза. Неудобството на прилагането (гранулираната форма трябва да бъде диспергирана във вода или портокалов сок) и сериозните странични ефекти (стомашно-чревен дискомфорт и констипация) на смолите, усилващи екскрецията на жлъчна киселина представляват основните недостатъци. Производните на фибриновата киселина предизвикват умерено намаление (с 5 до 25%) на LDL холестерол (освен у хипертриглицеридемични пациенти, при които първоначално ниските нива проявяват тенденция към повишение) и, въпреки че обикновено се понасят добре, проявяват странични ефекти, включващи потенциране на действието на варфарина, прурит, умора, главоболие, безсъние, болезнена реверсираща миопатия и напрежение в групи дълги мускули, импотентност и увредена бъбречна функция. Никотиновата киселина е силно понижаващо липидите средство, което води до 15 до 40% намаление на LDL холестерол (а дори 45 до 60%, когато е комбинирана със смоли, усилващи екскрецията на жлъчна киселинна), но със силно присъствие на неприятни странични ефекти, свързани със свързаното с лекарството съдоразширяващо действие, като главоболие, зачервяване, сърцебиене, тахикардия и случайни припадъци, както и други странични ефекти като стомашно-чревен дискомфорт, хиперурикемия и нарушение на глюкозния толеранс. Измежду фамилията HMG Co-ензим-A редуктазни инхибитори ловастатинът и симвастатинът са двете неактивни пролекарства, съдържащи лактонов пръстен, който се хидролизира в черния дроб, образувайки



съответното активно хидроксикиселинно производно. Довеждайки намалението на LDL холестерол на 35 до 45%, те общо взето са добре поносими със слабо наличие на леки странични ефекти. Все още обаче остава необходимостта от нови понижаващи липидите средства с подобрена ефикасност и/или действащи по други механизми в сравнение с тези на споменатите по-горе лекарства.

Плазмените липопротеини са водоразтворими комплекси с високомолекулни тегла, които комплекси са образувани от липиди (холестерол, триглицерид, фосфолипиди) и аполипопротеини. Пет основни класа липопротеини, които се различават по съотношението на липиди и вида на аполипопротеин, всички водещи своя произход от черния дроб и/или червата, са определени съгласно тяхната плътност (измерена чрез ултрацентрифугиране). Те включват LDL, VLDL, липопротеини с междинна плътност (означавани тук като IDL), липопротеини с висока плътност (означавани тук като HDL) и хиломикрони. Идентифицирани са десет основни човешки плазмени аполипопротеини. VLDL, който се секретира от черния дроб и съдържа аполипопротеин В (означаван тук като Apo-B), претърпява разкъсване до LDL, който пренася 60 до 70% от общия серумен холестерол. Apo-B е също така главният белтъчен компонент на LDL. Повишеният LDL-холестерол в серума, дължащ се на свръхсинтез или понижен метаболизъм, е причинно свързан с атеросклерозата. Обратно, липопротеините с висока плътност (означавани тук като HDL), които съдържат аполипопротеин A1, притежават защитен ефект и са обратнопропорционално свързани с риска от коронарна сърдечна болест. Така съотношението HDL / LDL е удобен метод за оценка на атерогенния потенциал на плазмения липиден профил на индивида.

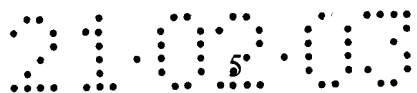
Двете изоформи на аполипопротеин (apo) В, apo В-48 и apo В-100 са важни протеини в човешкия липопротеинов метаболизъм.



Аро В-48, наречен така поради това, че върху натриев додецилсулфатполиакриламидните гели се явява 48% от размера на аро В-100, се синтезира от червата на хора. Аро В48 е необходим за асемблирането на хиломикрони и следователно играе задължителна роля в чревната абсорбция на хранителните мазнини. Аро В-100, който се произвежда в черния дроб на хора, е необходим за синтеза и секрецията на VLDL. LDL, които съдържат около 2/3 от холестерола в човешката плазма, са метаболитни продукти на VLDL. Аро В-100 в действителност е единственият белтъчен компонент на LDL. Повишените концентрации на аро В-100 и LDL холестерол в плазмата са известни рискови фактори за развитие на атеросклеротична коронарна артериална болест.

Голям брой генетични и придобити болести могат да доведат до хиперлипидемия. Те могат да бъдат класифицирани като първични и вторични хиперлипидемични състояния. Най-обичайната причина за вторичните хиперлипидемии са захарния диабет, привикване към алкохол, лекарства, хипотироидизъм, хронична бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром, холестаза и булимия. Първичните хиперлипидемии са класифицирани също като обикновена хиперхолестеролемия, фамилна смесена хиперлипидемия, фамилна хиперхолестеролемия, остатъчна хиперлипидемия, хиломикронемичен синдром и фамилна хипертриглицеридемия.

Известно е, че микрозомалният пренасящ триглицерид протеин (означаван тук като МТР) катализира пренасянето на триглицерид и холестеролов естер предпочитано в сравнение с фосфолипиди като фосфатидилхолин. Показано е от D. Sharp et al., Nature (1993) 365: 65, че дефектът, предизвикващ беталипопротеинемия е в гена МТР. Това означава, че МТР е необходим за синтеза на Аро В-съдържащи липопротеини като VLDL, прекурсора на LDL. Оттук следва, че един инхибитор на



МТР би инхибирал синтеза на VLDL и LDL, като по този начин намалява нивата на VLDL, LDL, холестерол и триглицериди у хора. МТР инхибитори се съобщават в Канадска патентна заявка No. 2,091,102 и в WO 96/26205. МТР инхибитори, принадлежащи към класа на полиарилкарбоксамиди се съобщават също в патент на САЩ No. 5,760,246, както и в WO-96/40640 и WO-98/27979.

Една от целите на настоящето изобретение е да предостави подобро лечение на пациенти, страдащи от затлъстяване или от атеросклероза, особено коронарна атеросклероза и по-общо от разстройства, свързани с атеросклерозата, като исхемична болест на сърцето, болест на периферните съдове и болест на мозъчните съдове. Друга цел на настоящето изобретение е да предизвика обратно развитие на атеросклерозата и да препятства клиничните й последици, по-специално болезнеността и смъртността.

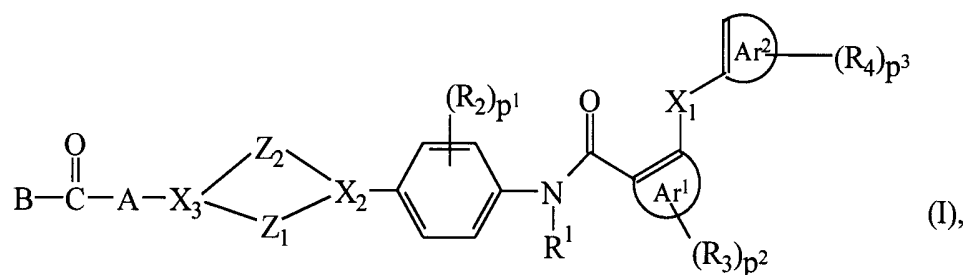
Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се основава на неочакваното откритие, че един клас нови полиарилкарбоксамидни съединения действат като селективни МТР инхибитори, т.е. могат да блокират селективно МТР на ниво чревна стена у бозайници и следователно са обещаващ кандидат за лекарство именно за лечение на хиперлипидемия. Настоящото изобретение предоставя допълнително различни методи за получаване на такива полиарилкарбоксамидни съединения, както и на фармацевтични състави, съдържащи такива съединения. Освен това изобретението предоставя известен брой нови съединения, приложими като междинни съединения за получаването на терапевтично активните полиарилкарбоксамидни съединения, както и методи за получаване на такива междинни съединения. Накрая, изобретението предоставя метод за лечение на състояние, избрано от атеросклероза, панкреатит, затлъстяване, хиперхолестеролемия, хипертри-

глицеридемия, хиперлипидемия, диабет и диабет тип II, включващ прилагане на бозайник на терапевтично активно полиарилкарбоксамидно съединение.

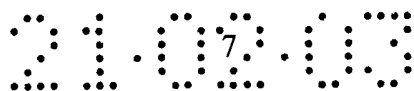
Подробно описание на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до фамилия нови полиарилкарбоксамидни съединения с формула (I)

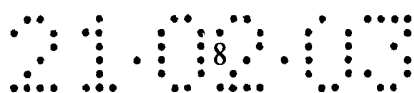


техните *N*-оксиди, фармацевтично приемливи присъединителни соли и стереохимични изомерни форми, където

- Z_1 е избран от $(CH_2)_n$, където n е 1 до 3, CH_2CH_2O и OCH_2CH_2 ;
- Z_2 е $(CH_2)_m$, където m е 1 или 2;
- X_1 представлява O , CH_2 , CO , NH , CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 или пряка връзка;
- X_2 и X_3 са поотделно независимо избрани от CH , N и sp^2 въглероден атом;
- R_1 е водород или C_{1-4} алкил;
- Ar^1 е ароматен пръстен, избран от фенил, нафталенил, пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, пиролил, фуранил и тиенил, евентуално заместени с един или два R_3 заместителя;



- Ar^2 е ароматен пръстен, избран от фенил, нафталенил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, пиролил, фуранил и тиенил, евентуално заместени с един, два или три R_4 заместителя;
- всеки R_2 и R_3 е независимо избран от C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, хало, трифлуорометил;
- всеки R_4 е независимо избран от C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, хало, хидрокси, меркапто, циано, нитро, C_{1-4} алкилтио или полихало- C_{1-6} алкил, amino, C_{1-4} алкиламино и ди(C_{1-4} алкил)амино;
- p^1 и p^2 са поотделно 0 до 2;
- p^3 е 0 до 3;
- X_1 и R_4 , взети заедно с ароматните пръстени Ar^1 и Ar^2 , към които са прикачени, могат да образуват флуорен-1-илова или флуорен-4-илова група;
- А представлява C_{1-6} алкандиил, заместен с една или две групи, избрани от арил, хетероарил и C_{3-10} циклоалкил; или когато X_3 е СН, А може също така да представлява азотен атом, заместен с водород, C_{1-10} алкил, арил, хетероарил, арил C_{1-10} алкил, хетероарил C_{1-10} алкил или C_{3-10} циклоалкил;
- В представлява водород; C_{1-10} алкил; арил или хетероарил, всеки евентуално заместен с група, избрана от хало, циано, нитро, C_{1-4} -алкилокси, amino, C_{1-10} алкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, C_{1-10} -ацил, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкоксикарбонил, C_{1-10} алкиламинокарбонил и ди(C_{1-10} алкил)аминокарбонил; арил C_{1-10} алкил;

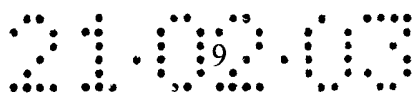


хетероарил C_{1-10} алкил; C_{3-10} циклоалкил; полихало C_{1-6} алкил; C_{3-6} алкенил; C_{3-6} алкинил; NR_6R_7 ; или OR_8 ;

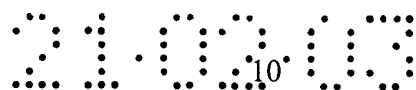
- R_6 и R_7 поотделно независимо представляват водород, C_{1-10} алкил, арил или хетероарил, всеки евентуално заместен с група, избрана от хало, циано, C_{1-4} алкилокси, амино, C_{1-10} алкиламино, ди(C_{1-10} -алкил)амино, C_{1-10} ацил, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкиламинокарбонил и ди(C_{1-10} алкил)аминокарбонил; арил C_{1-10} алкил, хетероарил C_{1-10} -алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{7-10} полициклоалкил, полихало C_{1-6} -алкил, C_{3-8} алкенил, C_{3-8} алкинил, кондензиран бензо- C_{5-8} -циклоалкил, и където R_6 и R_7 , взети заедно с азотния атом, към които са прикачени, могат да образуват C_{4-8} наситен хетероциклен радикал; и
- R_8 представлява C_{1-10} алкил, арил или хетероарил, всеки евентуално заместен с група, избрана от хало, циано, нитро, C_{1-4} -алкилокси, амино, C_{1-10} алкиламино, ди(C_{1-10} -алкил)амино, C_{1-10} -ацил, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкиламинокарбонил и ди(C_{1-10} алкил)аминокарбонил; арил C_{1-10} алкил; хетероарил C_{1-10} -алкил; C_{3-10} -циклоалкил; C_{7-10} полициклоалкил; полихало C_{1-6} -алкил; C_{3-8} -алкенил; C_{3-8} алкинил; или кондензиран бензо- C_{5-8} -циклоалкил.

Ако не е указано друго, както се използва в горните дефиниции и оттук нататък:

- хало е родовото наименование на флуоро, хлоро, бромо и йодо;
- C_{1-4} алкил означава наситени въглеродородни радикали с права и разклонена верига, притежаващи от 1 до 4 въглеродни атома, например като метил, етил, пропил, н-бутил, 1-метилетил, 2-метилпропил, 1,1-диметилетил и др.;



- C_{1-6} алкил е предназначен да включва C_{1-4} алкил (както е дефиниран по-горе) и неговите по-висши хомолози, притежаващи 5 или 6 въглеродни атома, например като 2-метилбутил, н-пентил, диметилпропил, н-хексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил и др.;
- C_{1-10} алкил включва C_{1-6} алкил (както е дефиниран по-горе) и неговите по-висши хомолози, притежаващи 7 до 10 въглеродни атома, например като хептил, етилхексил, октил, нонил, децил и др.;
- C_{3-10} циклоалкил е родовото наименование на циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклохептил, циклооктил, циклононил и циклодецил;
- полихало C_{1-6} алкил е дефиниран като полихало-заместен C_{1-6} алкил, по-специално C_{1-6} алкил (както е дефиниран по-горе), заместен с 2 до 13 халогенни атома като дифлуорометил, трифлуорометил, трифлуороетил, октафлуоропентил и др.;
- арил е дефиниран като моно- и полиароматни групи като фенил или нафталенил, евентуално заместени с един до три заместителя, всеки независимо избран от нитро, азидо, циано, хало, хидрокси, C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-4} алкилокси, полихало C_{1-6} алкил, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил) amino;
- хетероарил е дефиниран като моно- и полихетероароматни групи, като тези, включващи един или повече хетероатома, избрани от азот, кислород, сяра и фосфор, по-специално пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, пиролил, фуранил, тиенил и др., в това число всичките възможни техни изомерни форми;
- C_{3-6} алкенил означава въглеводородни радикали с права и разклонена верига, съдържащи една двойна връзка и притежаващи



от 3 до 6 въглеродни атома, например като 2-пропенил, 3-бутенил, 2-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 3-метил-2-бутенил, 3-хексенил, 2-хексенил и др.;

- C_{3-6} алкинил означава въглеводородни радикали с права и разклонена верига, съдържащи една тройна връзка и притежаващи от 3 до 6 въглеродни атома, например като 2-пропинил, 3-бутинил, 2-бутинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 3-метил-2-бутинил, 3-хексинил, 2-хексинил и др.;

- C_{4-8} циклоалкенил означава циклични въглеводородни радикали, съдържащи една двойна връзка и притежаващи от 4 до 8 въглеродни атома, например като циклобутенил, циклопентенил, циклохексенил, циклохептенил, циклооктенил и др.;

- кондензиран бензо- C_{5-8} циклоалкил означава радикали, например като инданил, 1,2,3,4-тетрахидронафталенил, флуоренил и др.;

- C_{7-10} полициклоалкил означава радикали, притежаващи от 7 до 10 въглеродни атома, например като норборнил;

- C_{1-6} алкиламино означава първични аминни радикали, притежаващи от 1 до 6 въглеродни атома, например като метиламино, етиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, изобутиламино и др.;

- ди(C_{1-6} алкил)амино означава вторични аминни радикали, притежаващи от 1 до 6 въглеродни атома, например като диметиламино, диетиламино, дипропиламино, диизопропиламино, *N*-метил-*N'*-етиламино, *N*-етил-*N'*-пропиламино и др.;

- C_{1-6} алкилтио означава C_{1-6} алкилова група, прикачена към серен атом, като метилтио, етилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио и др.;



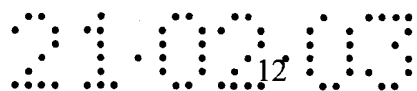
- C₁₋₆ацил означава C₁₋₆алкилова група, прикачена към карбонилна група, например като ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил и др.

Фармацевтично приемливи присъединителни соли, както се споменават по-горе, включват терапевтично активните нетоксични форми на присъединителните соли с киселини, които могат да образуват съединенията с формула (I) и които могат да бъдат получени удобно чрез третиране на базичната форма на такива съединения с подходящата киселина. Примерите за такива подходящи киселини включват например неорганични киселини като халогеноводородните киселини, например солна или бромоводородна киселина, сярна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина и др.; или органични киселини, например като оцетна, пропанова, хидроксиоцетна, 2-хидроксипропанова, 2-оксопропанова, млечна, гроздена, оксалова (т.е. етандиова киселина), малонова, янтарна (т.е. бутандиова киселина), малеинова, фумарова, ябълчена, винена, лимонена, метансулфонова, етансулфонова, бензенсулфонова, р-толуенсулфонова, циклохексансулфамова, салицилова (т.е. 2-хидроксибензоена), р-аминосалицилова, памова и др.

Обратно, солевата форма може да бъде превърната в свободната базична форма чрез третиране с подходяща основа.

Терминът фармацевтично приемлива присъединителна сол, както е използван по-горе, включва също така солватите, които съединенията с формула (I), както и техните соли, например като хидрати, алкохолати и др. могат да образуват.

N-оксидните форми на съединенията с формула (I) включват тези съединения, при които един или повече азотни атома са окислени, като са използвани известни в практиката методи за превръщане на тривалентен азот в неговата N-оксидна форма. Спомената реакция на N-окисление може обикновено да бъде



извършена чрез взаимодействие на съединението с формула (I) с 3-фенил-2-(фенилсулфонил)оксазирин или с подходящ органичен или неорганичен пероксид в най-малко един подходящ разтворител.

Подходящите органични пероксиди включват например водороден пероксид и пероксиди на алкални или алкалоземни метали, например натриев или калиев пероксид. Подходящите органични пероксиди могат да включват пероксикиселини, например като бензенкарбопероксикиселина или халозаместена бензенкарбопероксикиселина (например 3-хлоробензенкарбопероксикиселина), пероксоалканови киселини (например пероксооцетна киселина) и алкилхидропероксиди (например трет-бутилхидропероксид).

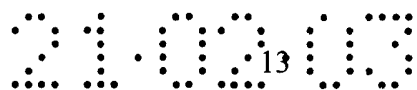
Подходящите разтворители за тези реакции включват например вода, нисши алкохоли (например етанол и др.), въглеводороди (например толуен), кетони (например 2-бутанон), халогенирани въглеводороди (например дихлорометан) и смеси от такива разтворители.

Полиарилкарбоксамидните съединения с формула (I) могат да имат най-малко един хирален център в групата А, и/или в групата В, и/или в цикличната група, включително X_2 и X_3 .

Терминът "стереохимични изомерни форми", както е използван по-горе означава всички възможни изомерни форми, които съединенията с формула (I) могат да притежават.

Ако не е указано друго, химичното означение на съединението означава сместа от всички възможни стереохимични изомерни форми, като споменатите смеси съдържат всички диастереомери и енантиомери на базовите молекулни структури.

По-специално, стереогенните центрове могат да имат R- или S-конфигурация; заместителите при двувалентните циклични



наситени радикали могат да имат цис- или транс-конфигурация. Същата дефиниция се прилага за различните нови междинни съединения, както са описани тук, които са използвани за получаване на полиарилкарбоксамидни съединения с формула (I).

Чистите стереоизомерни форми на споменатите съединения и междинни съединения се дефинират като изомери, практически свободни от други енантиомерни или диастереомерни форми на същата базова молекулна структура. По-специално, терминът "стереоизомерно чист" или "хирално чист" се отнася до съединения или междинни съединения, притежаващи стереоизомерен излишък от най-малко 80% (т.е. поне 90% от единия изомер и най-много 10% от други възможни изомери), за предпочитане най-малко 90%, повече предпочитано най-малко 94% и най-предпочитано най-малко 97%. Термините "енантиомерно чист" и "диастереомерно чист" трябва да се разбират по подобен начин, отнасяйки се до енантиомерния излишък, съответно до диастереомерния излишък на въпросната смес.

Следователно, ако по време на кой да е от следващите методи на получаване е получена смес от енантиомери, тя може да бъде разделена посредством течна хроматография с използване на подходяща неподвижна хирална фаза. Подходящи неподвижни хирални фази са например полизахариди, по-специално целулозни или амилозни производни.

Намиращи се на пазара хирални неподвижни фази на основата на полизахариди са ChiralCel™ CA, OA, OB, OC, OD, OF, OG, OJ и OK, и Chiralpak™ AD, AS, OP(+) и OT(+). Подходящи елуенти или подвижни фази за използване в комбинация със споменатите полизахаридни хирални неподвижни фази са хексан и др., модифицирани с алкохол като етанол, изопропанол и др.



Термините цис и транс са използвани тук в съответствие с номенклатурата в Chemical Abstracts и се отнасят до положението на заместителите върху пръстенната група.

Абсолютната стереохимична конфигурация на полиарилкарбоксамидните съединения с формула (I) и на междинните съединения, използвани за тяхното получаване, може лесно да бъде определена от специалист в тази област на техниката, като използва известни методи, например рентгенова дифракция.

Освен това някои полиарилкарбоксамидни съединения с формула (I) и някои от междинните съединения, използвани за тяхното получаване, могат да показват полиморфизъм. Трябва да се разбира, че настоящето изобретение обхваща всякакви полиморфни форми, имащи свойства, полезни при лечението на отбелязаните по-горе състояния.

Една група представляващи интерес съединения се състои от тези съединения с формула (I), при които е валидно едно или повече от следните ограничения:

- a) R_1 е водород;
- b) R_2 е водород или C_{1-4} алкил;
- c) R_3 е водород или C_{1-4} алкил;
- d) R_4 е водород, C_{1-4} алкил или трифлуорометил;
- e) p^1 е 1;
- f) p^2 е 1;
- g) p^3 е 1;

- h) двувалентният радикал А е C_{1-6} алкандиил, заместен с една арилова група, по-специално А е метиленова група, заместена с фенил;
- i) В е C_{1-4} -алкилокси, или C_{1-10} алкиламино.

Интересни съединения са тези съединения с формула (I), в които Z_1 , Z_2 , X_2 и X_3 , взети заедно, образуват 6-членен хетероцикъл.

Специални съединения са тези съединения с формула (I), в които радикалът В представлява метилокси или етилокси.

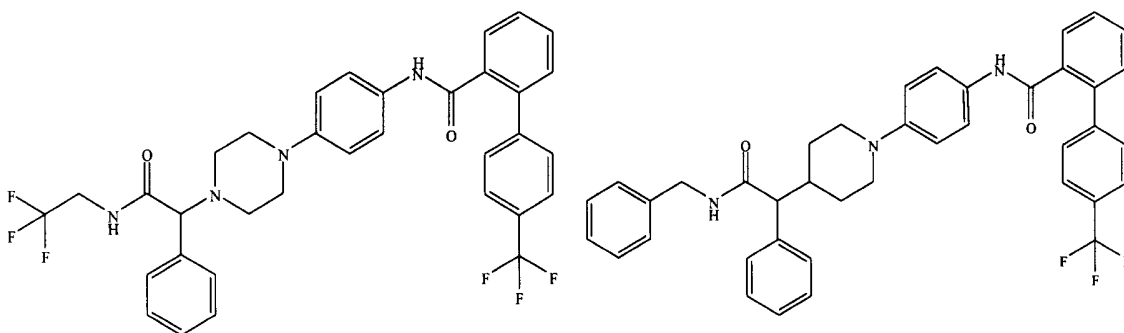
Други специални съединения са тези съединения с формула (I), в които R_2 и/или R_3 са/е C_{1-4} алкил.

Други специални съединения са тези съединения с формула (I), в които R_4 е C_{1-4} алкил или трифлуорометокси.

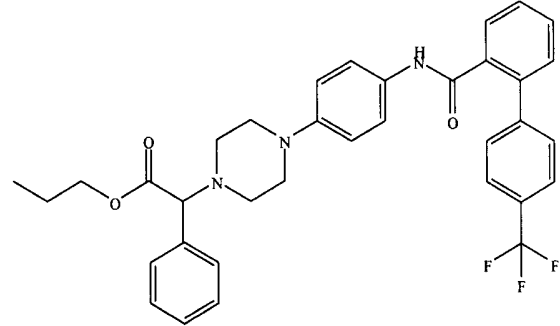
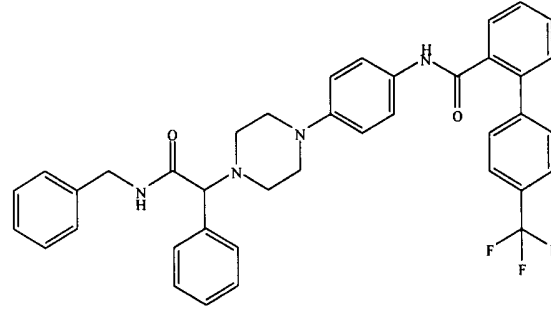
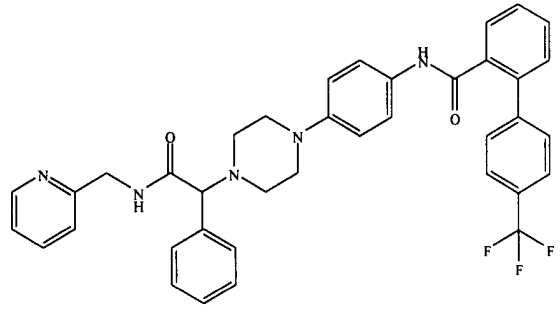
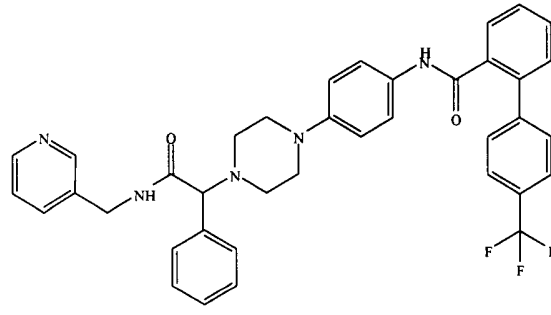
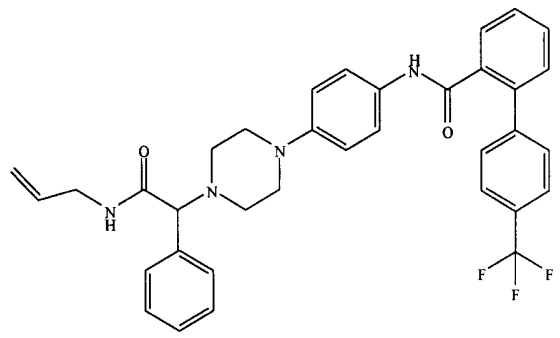
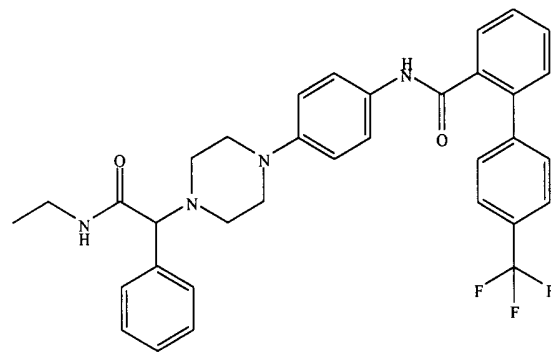
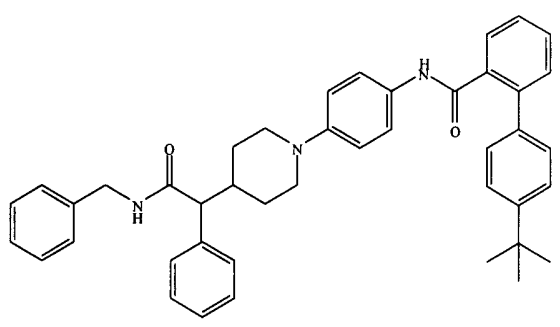
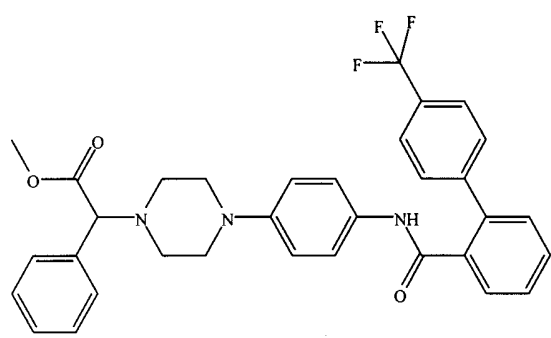
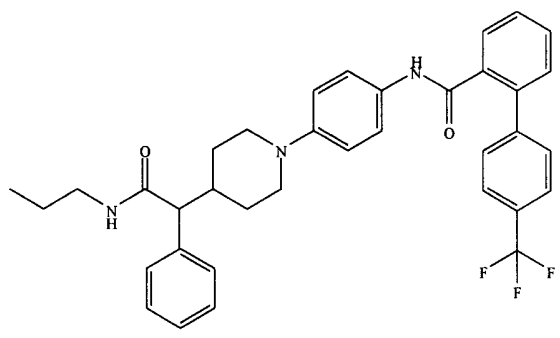
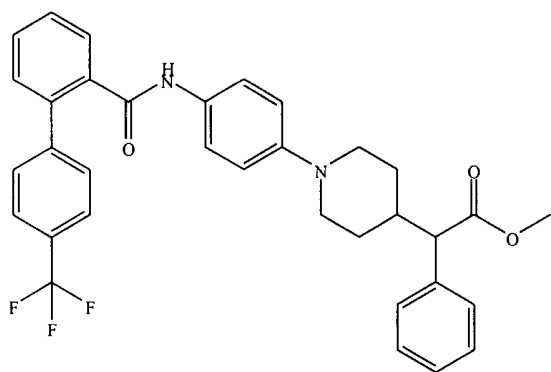
Повече предпочитани съединения са тези специални съединения с формула (I), в които Z_1 , Z_2 , X_2 и X_3 , взети заедно, образуват пиперидинова или пиперазинова група и X_1 е пряка връзка.

Повече предпочитани съединения с формула (I) са тези съединения, в които R_2 и R_3 са поотделно водород и R_4 е водород, трифлуорометил, хлоро или трет-бутил.

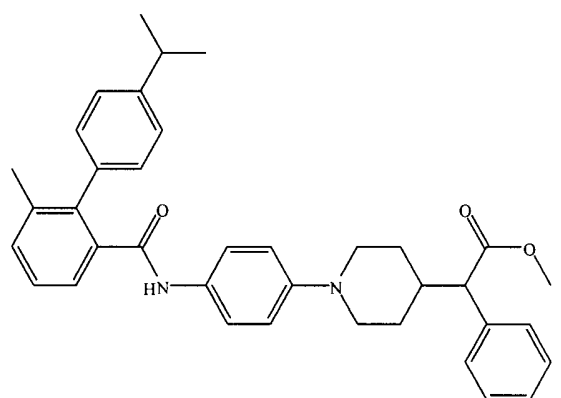
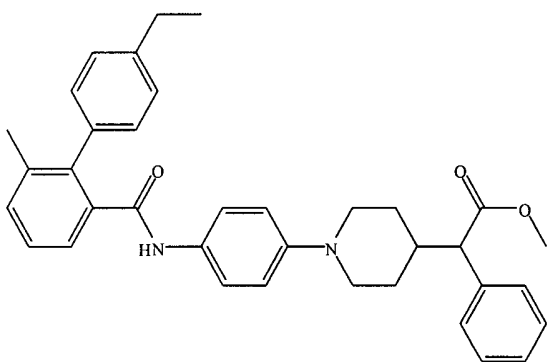
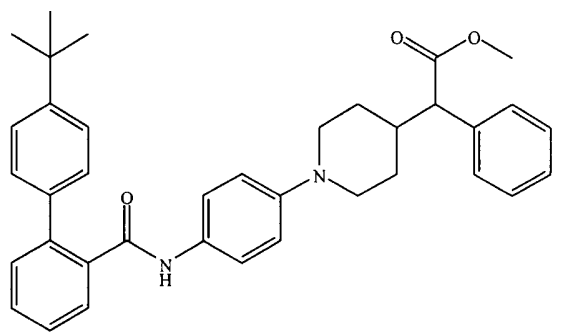
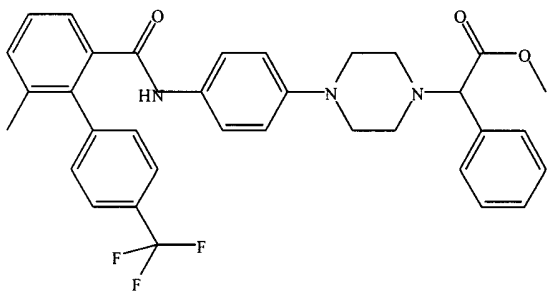
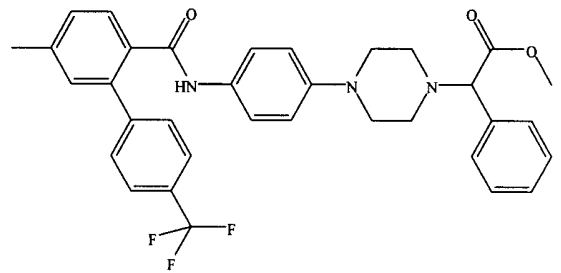
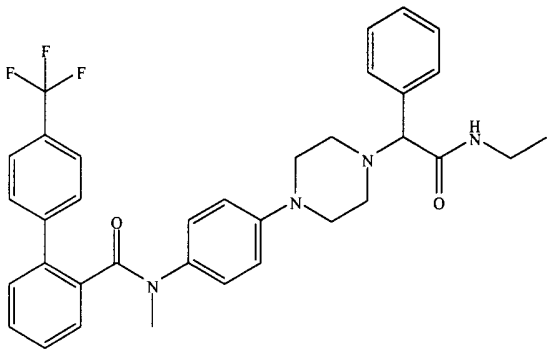
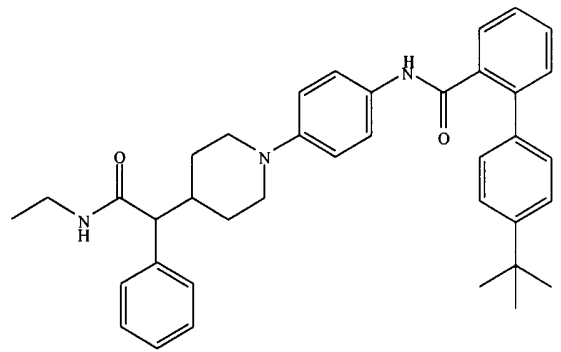
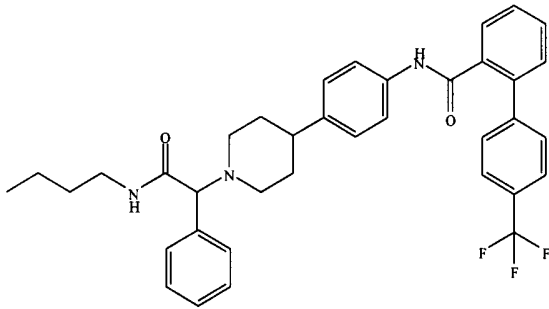
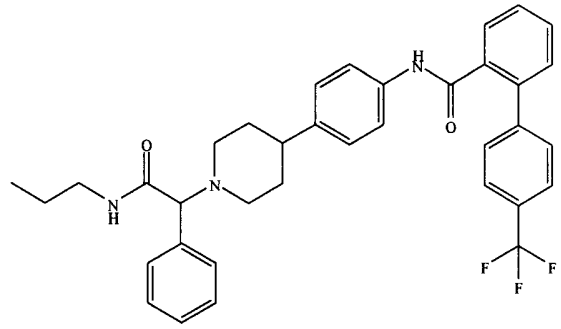
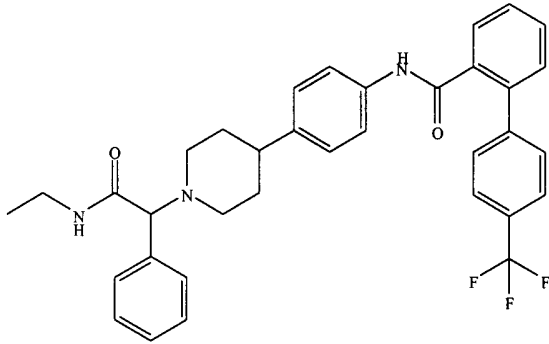
Най-предпочитани съединения с формула (I) са:

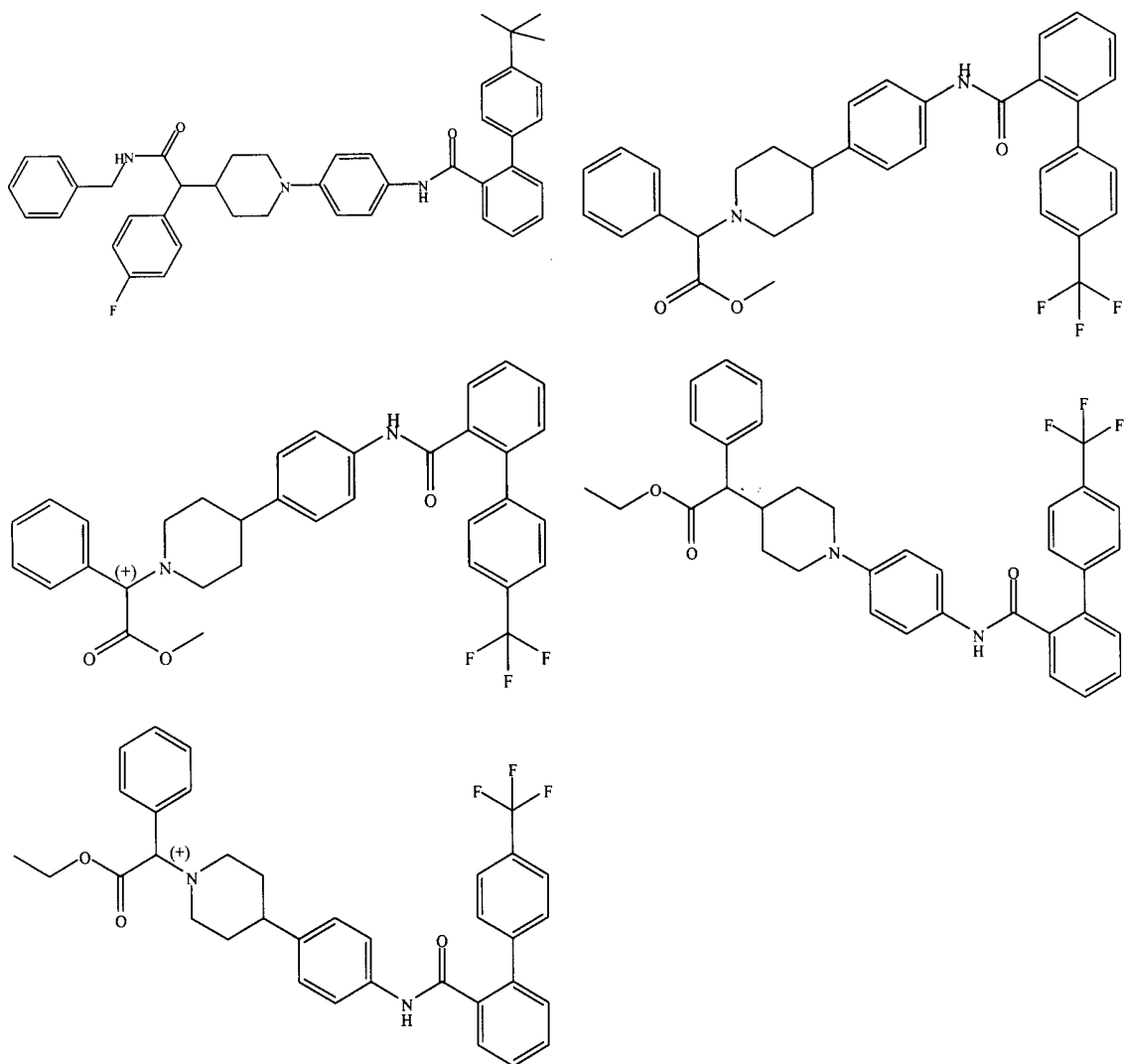


21.02.03



210213

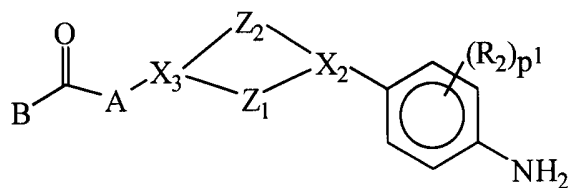




и техните стереоизомерни форми, фармацевтично приемливи присъединителни соли с киселини или *N*-оксиди.

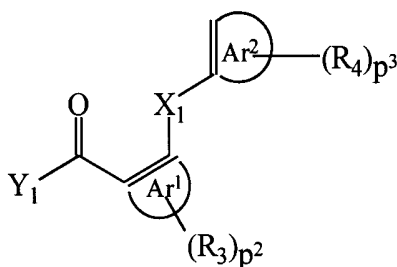
Предимство на настоящето изобретение е лекотата, с която могат да бъдат произведени съединенията с формула (I) по редица различни методи. Някои от тези методи са описани подробно без претенции за представяне на изчерпателен списък на методите за получаване на споменатите съединения.

Първият метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно това изобретение е метод, при който междинен фениленамин, с формула



(II)

в която Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 , p^1 , R_1 , R_2 , A и B са според дефинираното във формула (I), се привежда във взаимодействие с полиарил-карбоксилна киселина или халогенид с формула (III),



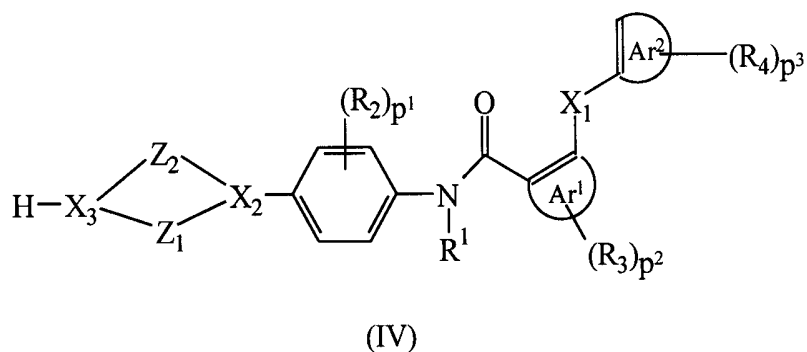
(III)

където X_1 , Ar^1 , Ar^2 , p^2 , p^3 , R_3 и R_4 са според дефинираното във формула (I) и Y_1 е избран от хидрокси и хало, в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално в присъствието на подходяща база, като споменатият метод евентуално включва допълнително превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми. В случая, когато Y_1 е хидрокси, може да е уместно бифенилкарбоксилната киселина с формула (III) да се активира чрез прибавяне на ефективно количество промотор на реакцията.

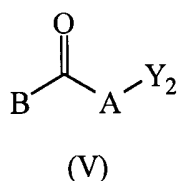
Неограничаващи примери за такива реакционни промотори включват карбонилдиимидазол, диимида като N,N' -дициклохексилкарбодиимид или 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид и техни функционални производни. За този тип метод на ацилиране е за предпочитане да се използва полярен апротонен разтворител,

например метиленхлорид. Подходящите бази за провеждане на този първи метод включват третични амини като триетиламин, триизопропиламин и др. Подходящата температура за провеждане на този първи метод от изобретението обикновено е в интервала от около 20°C до около 140°C в зависимост от отделния използван разтворител и най-често е температурата на кипене на споменатия разтворител.

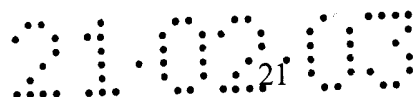
Втори метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно изобретението, където X_3 е азот, е метод, при който междинно съединение с формула



в която Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 са според дефинираното във формула (I) и X_3 е азот, се привежда във взаимодействие с реагент с формула (V)



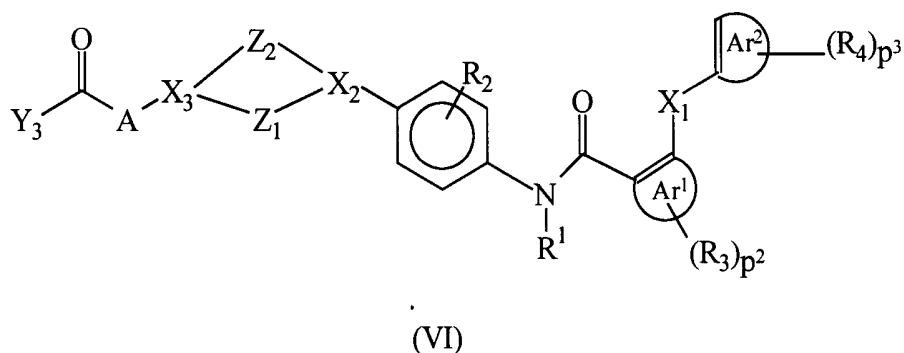
в която A и B са според дефинираното във формула (I) и Y_2 е избран от хало, тозилокси, мезилокси, нафтилсулфониокси или $-A-Y_2$ е R'_5COR_5 , където R_5 и R'_5 са такива, че радикалът R'_5CHR_5 да се включва в дефиницията за A във формула (I), в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално в присъствието на



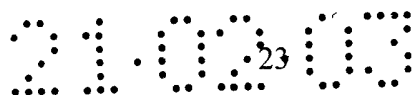
най-малко един подходящ активатор на нуклеофилното заместване и/или на подходяща база, като споменатият метод евентуално включва допълнително превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми. Когато Y_2 е хало, процедурата на алкилиращо свързване може например да бъде извършена в присъствието на натриев или калиев карбонат или третичен амин като триетиламин или диизопропилетиламин в разтворител като диметилформаид или метилизопропилкетон и евентуално в присъствието на каталитично количество калиев йодид с цел да се усили нуклеофилното заместване. Междинни съединения с формула (IV), в които X_3 е азот, могат също да бъдат редуциционно *N*-алкилирани посредством алдехид или кетон с формула (V), в която $A-Y_2$ е R'_5COR_5 , като по този начин образуват съединения с формула (I). Споменатото редуциционно *N*-алкилиране може да бъде извършено в инертен за реакцията разтворител например като толуен, метанол, тетраhydroфуран или смес от тях и в присъствието на редуциращо средство. Неограничаващи примери за такива редуциращи средства включват водород и борохидриди, например натриев борохидрид, цинков борохидрид, литиев борохидрид, натриев цианоборохидрид, триацетокси борохидрид и др. Когато като редуциращ реагент е използван борохидрид, може да е уместно *N*-алкилирането да се извърши в допълнителното присъствие на катализатор. Неограничаващи примери за такива катализатори включват алкоксиди на преходни метали, например титан(IV) изопропоксид, титан(IV) *n*-бутоксид и др., както е описано в J. Org. Chem. (1990), 55: 2552-4. Когато като редуциращ реагент е използван водород, *N*-алкилирането може да се извърши в допълнителното присъствие на катализатор. Неограничаващи примери за подходящи за целта катализатори включват благороден метал върху подложка

от носител например като паладий върху въглен или платина-върху въглен. Получаването на шифова база в първия етап на споменатата реакция на редукционно *N*-алкилиране може да бъде допълнително активирано чрез допълнителното участие на подходящ реактив като алуминиев тербутоксид, калциев оксид, калциев хидрид и др. Към реакционната смес може да бъде добавена също така подходяща катализаторна отрова, например тиофен, бутантиол, хинолин, сяра и др. с цел да се предотврати нежеланото хидрогениране на някои функционални групи в реагентите и/или в реакционния продукт. Разбъркването или повишената температура и/или налягане могат допълнително да повишат скоростта на реакцията.

Трети метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение от изобретението е метод, при който междинно съединение с формула

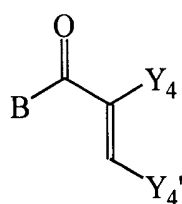


в която Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , X_3 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и A са според дефинираното във формула (I) и Y_3 е избран от хало и хидрокси, се привежда във взаимодействие с реагент с формула BH , където B е NR_6R_7 или OR_8 и R_6 , R_7 и R_8 са според дефинираното във формула (I), в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално в присъствието на най-малко един подходящ свързващ реагент и/или на подходяща база, като споменатият метод евентуално допълнително включва превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или



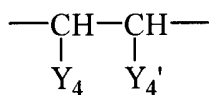
получаване на негови стереохимични изомерни форми. В случая, когато Y_3 е хидрокси, може да е уместно карбоксилната киселина с формула (VI) да се активира чрез прибавяне на ефективно количество промотор на реакцията. Неограничаващи примери за такива реакционни промотори включват карбонилдиимидазол, диимида като N,N' -дициклохексилкарбодиимид или 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид и техни функционални производни. В случая, че е използван хирално чист реагент с формула (V), може да бъде извършено бързо и без образуване на енадиомери взаимодействие на междинното съединение с формула (VI) със споменатия реагент в допълнителното присъствие на ефективно количество от съединение като хидроксибензотриазол, бензотриазолилокситрис(диметиламино)фосфониев хексафлуорофосфат, тетрапирролидинофосфониев хексафлуорофосфат, бромотрипирролидинофосфониев хексафлуорофосфат или тяхно функционално производно, както е описано от D. Hudson, *J. Org. Chem.* (1988), 53:617. В случая, когато Y_3 е хидрокси и B е OR_8 , реакцията на естерификация може да бъде извършена удобно в присъствието на ефективно количество киселина като сярна киселина и др.

Четвърти метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно изобретението, в което X_3 е азот и в което A е група, подходяща за реакция на присъединяване по Michael, е метод, при който междинно съединение с формула (IV), където X_3 е азот, се привежда във взаимодействие с реагент с формула (VII),

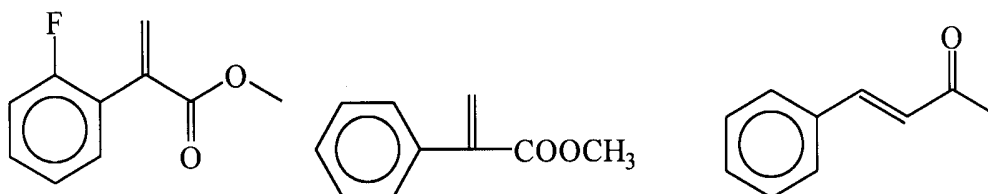


(VII)

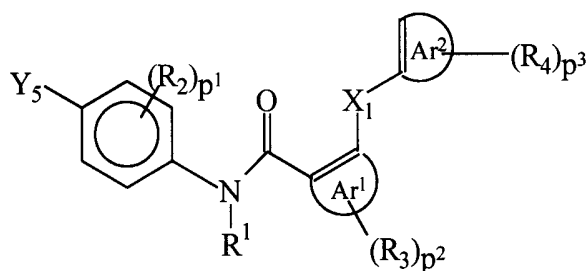
в която В е според дефинираното във формула (I), и Y_4 и Y_4' са такива, че радикалът



да се включва в дефиницията за А във формула (I), в най-малко един инертен за реакцията разтворител, като споменатият метод евентуално включва допълнително превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми. Инертният за реакцията разтворител може да бъде например диметилформаид или метанол и реакционната температура може да бъде температурата на кипене на споменатия разтворител. Обратно на повечето алтернативни методи за получаване на полиарилкарбоксамидните съединения от изобретението, този четвърти метод не изисква участието на катализатор или друг свързващ реагент за количествено добиване на желаното съединение. Към реакционната смес може евентуално да бъде добавена база като натриев карбонат, калиев карбонат, цезиев карбонат и др. Както обичайно е дефинирано в практиката, А за предпочитане е α,β -ненаситено карбонилно съединение, като кетон или естер, чийто β -въглероден атом се подава на нуклеофилна атака. Неограничаващи примери за групи А, подходящи за такава присъединителна реакция на Michael включват например:

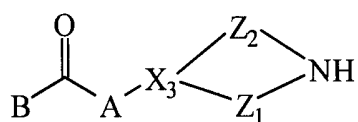


Пети метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно изобретението е метод, при който междинно съединение с формула (VIII)



(VIII)

в която X_1 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 са според дефинираното във формула (I) и Y_5 е избран от хало, $B(OH)_2$, алкилборонати и техни циклични аналози, се привежда във взаимодействие с реагент с формула (IX)

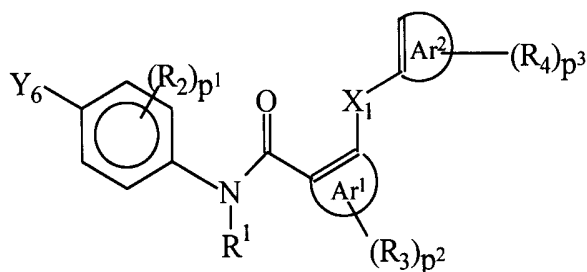


(IX)

в която Z_1 , Z_2 , X_3 , A и B са според дефинираното във формула (I), в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално в присъствието на най-малко един свързващ реагент на базата на преходен метал и/или на най-малко един подходящ лиганд, като споменатият метод евентуално включва допълнително превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми. Този тип реакция е известен в практиката като реакция на Buchwaldt, като препоръки за приложимите метални свързващи реагенти и/или подходящите лиганди, например паладиеви съединения като паладиев тетра(трифенилфосфин), трис(добензилиденацетон дипаладий, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил и др., могат да

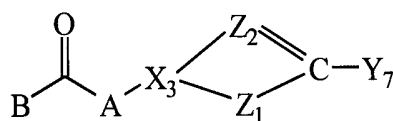
бъдат намерени например в *Tetrahedron Letters* (1996) 37 (40) 7181-7184 и *J. Am. Chem. Soc.* (1996) 118: 7216. Ако Y_5 е $B(OH)_2$, според *Tetrahedron Letters* (1998) 39: 2933-6 като свързващ реагент трябва да се използва алкилборонат или негов цикличен аналог и след това меден ацетат.

Шести метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно изобретението е метод, при който междинно съединение с формула (X)



(X)

в която p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , X_1 , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 са според дефинираното във формула (I), се привежда във взаимодействие с реагент с формула (XI)

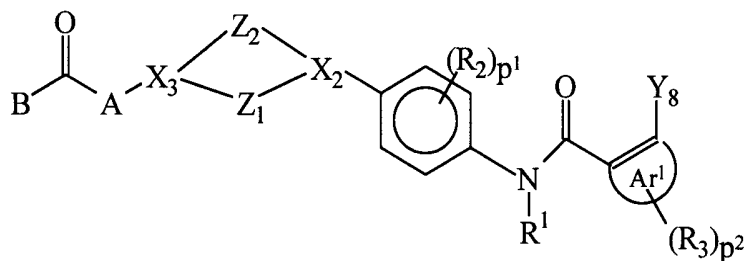


(XI)

в която Z_1 , Z_2 , X_3 , A и B са според дефинираното във формула (I), единият от Y_6 и Y_7 е избран от бром, йодо и трифлуорометилсулфонат, а другият от Y_6 и Y_7 е избран от три- $(C_{1-4}$ алкил)калай, $B(OH)_2$, алкилборонати и техни циклични аналози, в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално в присъствието на най-малко един свързващ реагент на базата на преходен метал и/или на най-малко един подходящ лиганд

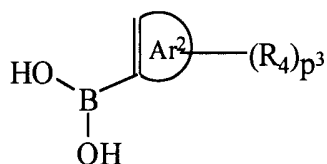
като паладий, свързан с трифенилфосфин, трифениларзин и др., като споменатият метод евентуално допълнително включва превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми. Този тип реакция е известен в практиката като реакция на Stille или като реакция на Suzuki, като препоръки за приложимите метални свързващи реагенти и/или подходящите лиганди могат да бъдат намерени например в *Syn. Letters* (1998) 6, 671-5, в *Chem. Rev.* (1999) 99 (6) 1549-1581 и в *The Stille Reaction* (John Wiley & Sons, Inc.) ISBN 0-471-31273-8.

Седми метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно изобретението е метод, при който междинно съединение с формула (XII)



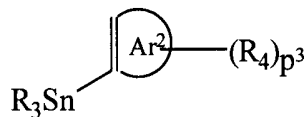
(XII)

в която Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 , p^1 , p^2 , Ar^1 , R_1 , R_2 , R_3 , A и B са според дефинираното във формула (I) и Y_8 е избран от бром, йодо и трифлуорометилсулфонат, се привежда във взаимодействие или с арилборна киселина с формула (XIII-a)



(XIII-a)

в която p^3 , Ar^2 и R_4 са според дефинираното във формула (I), или с арилкалаен реагент с формула (XIII-b)



(XIII-b)

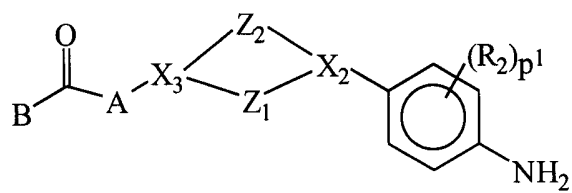
в която R_3 , R_4 , Ar^2 и p^3 са според дефинираното във формула (I), в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално в присъствието на най-малко един свързващ реагент на базата на преходен метал и/или на най-малко един подходящ лиганд, като споменатият метод евентуално допълнително включва превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми. Този тип реакция е известен в практиката като реакция на Stille или като реакция на Suzuki, като препоръки за приложимите метални свързващи реагенти и/или подходящите лиганди могат да бъдат намерени например в цитираната по-горе литература. Примерните свързващи реагенти при този метод са например бис-(трифенилфосфин)дихлоропаладий и диацетилпаладий. Примерни инертни за реакцията разтворители за тази реакция са 1,4-диоксан, толуен, диметилформамид, тетраhydroфуран, диметилетер и др.

Следващ метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение с формула (I), в която B е NR_6R_7 , от полиарилкарбоксамидно съединение с формула (I), където B е OR_5 е метод, включващ в първия етап хидролизиране на последното и във втория етап взаимодействие на получената съответна карбоксилна киселина с амин с формула HNR_6R_7 в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално включващ допълнително превръщане на полученото съединение с формула (I), в което B е

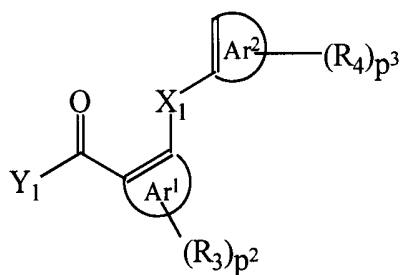
NR_6R_7 , в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми. Първият хидролизен етап за предпочитане се извършва в киселинна среда като силно концентрирана солна киселина и евентуално в присъствието на органичен разтворител като диоксан.

Съединенията с формула (I) могат също така да бъдат получени удобно като се използват методите на синтез в твърда фаза. Най-общо синтезът в твърда фаза включва реакция на междинното съединение в синтеза с полимерна подложка. Това междинно съединение с полимерна подложка впоследствие може да бъде пренасяно в редица етапи на синтеза. След всеки етап онечистванията се отстраняват чрез филтруване на смолата и многократното ѝ измиване с различни разтворители. На всеки етап смолата може да бъде отцепена с цел да взаимодейства с различни междинни съединения в следващия етап, като по този начин се създава възможност за синтез на голям брой съединения. След последния етап от метода смолата се третира с реагент или се обработва за разделянето ѝ от пробата. По-подробно обяснение на методите, използвани в химията на твърдата фаза, са описани например в "The Combinatorial Index" (B. Bunin, Academic Press) и Novabiochem's 1999 Catalogue & Peptide Synthesis Handbook (Novabiochem AG, Switzerland), като и двата източника са включени тук за позоваване.

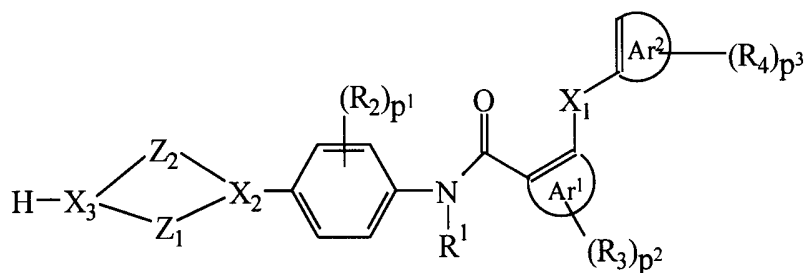
Освен това изобретението предоставя съединения с всяка от долните формули (II), (III), (IV), (VI), (VIII), (X) и (XII):



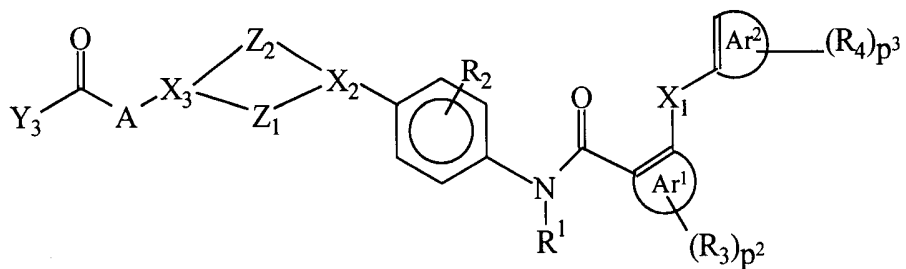
(II)



(III)

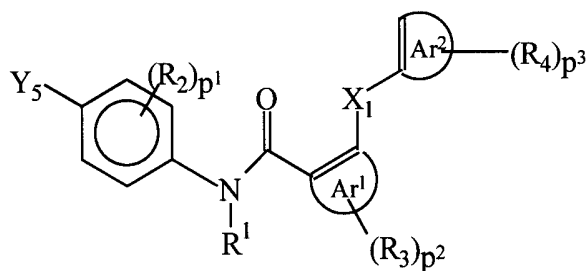


(IV)

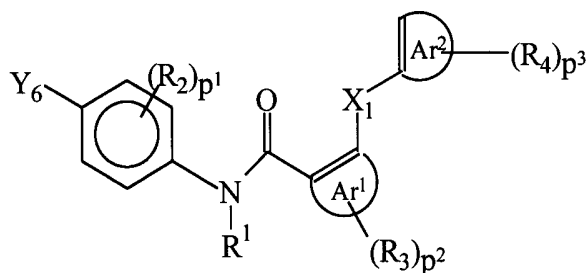


(VI)

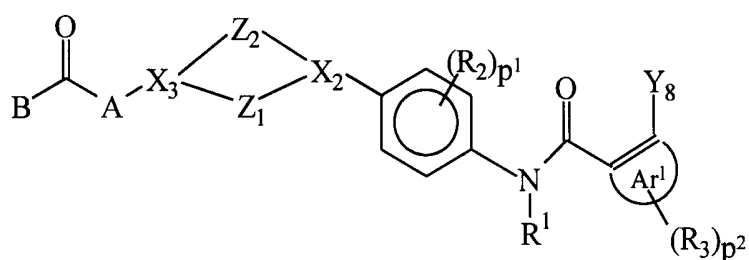
21.02.03 31.03



(VIII)



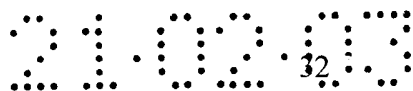
(X)



(XII)

където:

- Z_1 е избран от $(CH_2)_n$, където n е 1 до 3, CH_2CH_2O и OCH_2CH_2 ;
- Z_2 е $(CH_2)_m$, където m е 1 или 2;
- X_1 представлява O , CH_2 , CO , NH , CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 или пряка връзка;
- X_2 и X_3 са поотделно независимо избрани от CH , N и sp^2 въглероден атом;
- R_1 е водород или C_{1-4} алкил;

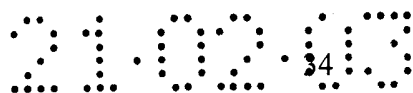


- Ar¹ е ароматен пръстен, избран от фенил, нафталенил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, пиролил, фуранил и тиенил, евентуално заместен с един или два R₃ заместителя;
- Ar² е ароматен пръстен, избран от фенил, нафталенил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, пиролил, фуранил и тиенил, евентуално заместен с един, два или три R₄ заместителя;
- всеки R₂ и R₃ е независимо избран от C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкилокси, хало и трифлуорометил;
- всеки R₄ е независимо избран от C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкилокси, хало, хидрокси, меркапто, циано, нитро, C₁₋₄ алкилтио или полихало-C₁₋₆алкил, amino, C₁₋₄алкиламино и ди(C₁₋₄алкил)амино;
- p¹ и p² са поотделно 0 до 2;
- p³ е 0 до 3;
- X₁ и R₄, взети заедно с ароматните пръстени, към които са прикачени, могат да образуват флуорен-1-илова или флуорен-4-илова група;
- А представлява C₁₋₆ алкандиил, евентуално заместен с една или две групи, избрани от арил, хетероарил и C₃₋₁₀ циклоалкил; кислород; или пряка връзка;
- В представлява водород; C₁₋₁₀алкил; арил или хетероарил, всеки евентуално заместен с група, избрана от хало, циано, нитро, C₁₋₄-



алкилокси, amino, C_{1-10} алкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, C_{1-10} -ацил, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкоксикарбонил, C_{1-10} алкиламинокарбонил и ди(C_{1-10} алкил)аминокарбонил; арил C_{1-10} алкил; хетероарил C_{1-10} алкил; C_{3-10} циклоалкил; полихало C_{1-6} алкил; C_{3-6} -алкенил; C_{3-6} алкинил; NR_6R_7 ; или OR_8 ;

- R_6 и R_7 поотделно независимо представляват водород, C_{1-10} алкил, арил или хетероарил, всеки евентуално заместен с група, избрана от хало, циано, C_{1-4} алкилокси, amino, C_{1-10} алкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, C_{1-10} ацил, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкиламинокарбонил и ди(C_{1-10} алкил)аминокарбонил; арил C_{1-10} алкил, хетероарил C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{7-10} полициклоалкил, полихало C_{1-6} алкил, C_{3-8} алкенил, C_{3-8} алкинил, кондензиран бензо- C_{5-8} циклоалкил и където R_6 и R_7 , взети заедно с азотния атом, към който са прикачени, могат да образуват C_{4-8} наситен хетероциклен радикал;
- R_8 представлява C_{1-10} алкил, арил или хетероарил, всеки евентуално заместен с група, избрана от хало, циано, нитро, C_{1-4} -алкилокси, amino, C_{1-10} алкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, C_{1-10} -ацил, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкиламинокарбонил и ди(C_{1-10} алкил)аминокарбонил; арил C_{1-10} алкил; хетероарил C_{1-10} алкил; C_{3-10} циклоалкил; C_{7-10} полициклоалкил; полихало C_{1-6} алкил; C_{3-8} -алкенил; C_{3-8} алкинил; или кондензиран бензо- C_{5-8} циклоалкил;
- когато X_3 е CH , А може също така да представлява азотен атом, заместен с водород, C_{1-10} алкил, арил, хетероарил, арил C_{1-10} алкил, хетероарил C_{1-10} алкил или C_{3-10} циклоалкил;



- Y_1 и Y_3 са поотделно независимо избрани от хидрокси и хало;
- Y_5 е избран от хало, $B(OH)_2$, алкилборонати и техни циклични аналози; и
- Y_6 и Y_8 са поотделно независимо избрани от бромо, йодо и трифлуорометилсулфонат,

които са полезни като междинни съединения за получаването на полиарилкарбоксамидните съединения от настоящето изобретение. От друга страна настоящето изобретение предоставя методи за получаване на споменатите по-горе семейства междинни съединения, както са описани в горните примери.

Полиарилкарбоксамидните съединения с формула (I) и техните *N*-оксидни форми, фармацевтично приемливи соли и стереоизомерни форми притежават благоприятна инхибираща активност към аполипопротеин В и наред с нея - понижаваща липидите активност. Следователно настоящите съединения са полезни като лекарство особено в метод за лечение на пациенти, страдащи от хиперлипидемия, затлъстяване, атеросклероза или диабет тип II. По-специално настоящите съединения могат да се използват за лечението на разстройства, причинени от излишък от липопротеини с много ниска плътност (VLDL) или липопротеини с ниска плътност (LDL) и особено на разстройства, причинени от холестерола, свързан със споменатите VLDL и LDL.

Причинната връзка между хиперхолестеролемията - особено на тази, свързана с повишена плазмени концентрации на липопротеини с ниска плътност (LDL) и липопротеини с много ниска плътност (VLDL), и преждевременната атеросклероза и сърдечно-съдовата болест е добре обоснована. VLDL се секретират от черния дроб и съдържа аполипопротеин В (apo-B); тези частички претърпяват разцепване при циркулацията им към LDL, който

пренася около 60 до 70% от общия серумен холестерол. Apo-B е също така главният протеинов компонент на LDL. Повишеният LDL-холестерол в серума, дължащ се на свръхсинтез или понижен метаболизъм, е причинно свързан с атеросклерозата. Обратно, липопротеините с висока плътност (HDL), които съдържат аполипопротеин A1, имат защитно действие и са свързани обратно пропорционално с риска от коронарна сърдечна болест. Така съотношението HDL/LDL е удобен метод за оценка на атерогенния потенциал на плазмения липиден профил на индивида.

Основният механизъм на действие на съединенията с формула (I) изглежда включва инхибиране на активността на MTP (пренасящ микрозомални триглицериди протеин) в хепатоцитите и чревните епителни клетки, което води съответно до намаляване на произвеждането на VLDL и хиломикрони. Това е нов и иновационен подход към хиперлипидемията и се очаква да понижи LDL-холестерола и триглицеридите чрез намаление на чернодробната продукция на VLDL и чревната продукция на хиломикрони.

Голям брой генетични и придобити болести могат да доведат до хиперлипидемия. Те могат да бъдат класифицирани в първични и вторични хиперлипидемични състояния. Най-обичайните причини за вторичните хиперлипидемии са захарен диабет, привикване към алкохол и лекарства, хипотироидизъм, хронична бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром, холестаза и булимия. Първичните хиперлипидемии са обикновена хиперхолестеролемия, фамилна смесена хиперлипидемия, фамилна хиперхолестеролемия, остатъчна хиперлипидемия, хиломикронемичен синдром, фамилна хипертриглицеридемия. Настоящите съединения могат също така да бъдат използвани за превенция или лечение на пациенти, страдащи от затлъстявания или от атеросклероза, особено от коронарна атеросклероза и най-общо от разстройства, свързани с атеросклероза, като исхемична сърдечна болест, болест на

пеиферните съдове, болест на мозъчните съдове. Настоящите съединения могат да предизвикат обратно развитие на атеросклероза и да препятстват клиничните й последици, по-специално болезнеността и смъртността.

От гледна точка на полезността на съединенията с формула (I) следва, че настоящето изобретение предоставя също така метод за лечение на топлокръвни животни, в това число хора (наричани тук общо пациенти), страдащи от разстройства, причинени от излишък от липопротеини с много ниска плътност (VLDL) или липопротеини с ниска плътност (LDL), и особено на разстройства, причинени от холестерола, свързан със споменатите VLDL и LDL. Следователно се предоставя метод за лечение, облекчаващ пациенти, страдащи от състояния, например като хиперлипидемия, затлъстяване, атеросклероза или диабет тип II.

Аро В-48, синтезиран от червата, е необходим за асемблирането на хиломикрони и следователно играе задължителна роля в чревната абсорбция на хранителните мазнини. Настоящото изобретение предоставя полиарилкарбоксамидни съединения, които действат като селективни МТР инхибитори на ниво чревна стена.

Освен това настоящето изобретение предоставя фармацевтични състави, съдържащи най-малко един фармацевтично приемлив носител и терапевтично ефективно количество от полиарилкарбоксамидно съединение с формула (I).

За да бъдат получени фармацевтичните състави от това изобретение, ефективно количество от отделното съединение под формата на база или присъединителна сол, като активна съставка се привежда в интимна смес с най-малко един фармацевтично приемлив носител, който носител може да приема различни форми в зависимост от желаната за приемане форма на препарата. Подходящо е, тези фармацевтични състави да са в желаната

единична дозирана форма за предпочитане за орално прилагане, ректално прилагане, подкожно прилагане или парентерално инжектиране.

Например при получаването на състави в орална дозирана форма може да бъде използван всеки от обичайните фармацевтични носители, например вода, гликоли, масла, алкохоли и др. - в случай на орални течни препарати като суспензии, сиропи, еликсири, емулсии и разтвори; или твърди фармацевтични носители като нишестета, захари, каолин, мазилни вещества, свързващи вещества, дезинтегранти и др. - в случай на прахове, хапчета, капсули и таблетки. Поради лесното им прилагане таблетките и капсулите са най-предпочитаната орална дозирана единична форма, като в този случай естествено се използват твърди фармацевтични носители. При парентералните инжекционни състави фармацевтичният носител ще включва основно стерилна вода, въпреки че могат да участват и други ingredienti с цел да се подобри разтворимостта на основната съставка. Инжекционни разтвори могат да бъдат приготвени например с използване на фармацевтичен носител, съдържащ физиологичен разтвор, разтвор на глюкоза или смес от физиологичен и глюкозен разтвор. Също така могат да бъдат приготвени инжекционни суспензии с използване на подходящи течни носители, суспендиращи средства и др. В съставите, подходящи за подкожно прилагане фармацевтичният носител може да съдържа евентуално подобряващо проникването средство и/или подходящо омекрящо средство, евентуално комбинирано с малки количества от всякакъв вид подходящи добавки, които добавки не предизвикват значителен неблагоприятен ефект върху кожата. Споменатите добавки могат да бъдат подбрани така, че да се улесни прилагането на активната съставка върху кожата и/или да бъдат от полза при получаването на желаните състави. Тези топични състави могат да бъдат прилагани по различни начини, например като

трансдермални плаки, върху мястото или като мехлем. Присъединителните соли на съединенията с формула (I) са естествено по-подходящи за получаване на водни състави поради повишената им водоразтворимост спрямо съответстващата им базична форма.

За лесното прилагане и за еднаквост на дозите се препоръчва по-специално формулирането на фармацевтичните състави от изобретението в единична дозирана форма. Както се използва тук „единичната дозирана форма“ се отнася до физически разделени единици, подходящи за единични дозирания, като всяка единица съдържа предварително определено количество активна съставка, изчислена така, че да произведе желаня терапевтичен ефект, в комбинация с необходимия фармацевтичен носител. Примери за такива единични дозирани форми са таблетките (в това число разчертани и с покритие), капсули, хапчета, пакетчета с прахове, лепенки, инжекционни разтвори или суспензии, чаена лъжичка, супена лъжичка и др. и отделни техни кратни дози.

За оралното им прилагане фармацевтичните състави от настоящето изобретение могат да бъдат във вид на твърди дозирани форми - например таблетки (както за гълтане, така и за сдъвкване), капсули или желатинови капсули, получени по конвенционалните начини с фармацевтично приемливи ексципиенти и носители като свързващи средства (например преджелатинирано царевично нишесте, поливинилпиролон, хидроксипропилметилцелулоза и др.), тълнители (например лактоза, микрокристална целулоза, калциев фосфат и др.), мазилни средства (например магнезиев стеарат, талк, силициев оксид и др.), дезинтегриращи средства (например картофено нишесте, натриев нишестен глюколат и др.), омокрящи средства (например натриев лаурилсулфат) и др. Върху такива таблетки може да бъде нанесено покритие по известните в практиката методи.

Течните препарати за орално прилагане могат да бъдат например под формата на разтвори, сиропи или суспензии или да бъдат формулирани като сух продукт за смесване с вода и/или друг подходящ течен носител преди употреба. Такива течни препарати могат да бъдат приготвени по конвенционалните начини, евентуално с други фармацевтично приемливи добавки като: суспендиращи средства (например сорбитолов сироп, метилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза или хидрогенирани ядивни мазнини), емулгатори (например лецитин или акация), неводни носители (например бадемово масло, мастни естери или етилалкохол), подсладители, ароматизиращи средства, маскиращи вкуса средства и консерванти (например метил- или пропил-р-хидроксибензоати или сорбинова киселина).

Фармацевтично приемливите подсладители, приложими във фармацевтичните състави от изобретението включват предимно най-малко един силен подсладител като аспартам, ацесулфам калий, натриев цикламат, алимат, дихидрохалконов подсладител, монелин, *stevioside sucralose (4,1',6'-трихлоро-4,1',6'-тридеоксигалактозахароза) или, за предпочитане, захарин, натриев или калциев захарин и евентуално най-малко един масов подсладител като сорбитол, манитол, фруктоза, захароза, малтоза, изомалтоза, глюкоза, хидрогениран глюкозен сироп, ксилитол, карамел или мед. Силните подсладители обикновено се използват в малки концентрации. Например в случая с натриев захарин споменатата концентрация може да бъде в интервала от около 0.04% до 0.1% (тегло/обем) от крайния състав. Масовият подсладител може да бъде използван ефективно в по-големи концентрации в интервала от около 10% до около 35%, за предпочитане от около 10% до 15% (тегло/обем).

Фармацевтично приемливите променящи вкуса средства, които могат да маскират горчивите съставки във формулировка с

ниска доза, са за предпочитане плодови есенции като черешова, малинова, касисова или ягодова есенция. Комбинация от две есенции може да даде много добър резултат. Във формулировки с висока доза може да са необходими по-силни фармацевтично приемливи променящи вкуса средства като Caramel Chocolate, Mint Cool, Fantasy и др. Всяка подправка може да участва в крайния състав в концентрация в интервала от около 0.05% до 1 % (тегло/обем). Удачно е да се използват комбинации от споменатите силни променящи вкуса средства. За предпочитане е да се използва променящо вкуса средство, което не претърпява промяна или загуба на вкуса и/или цвета в условията на получаване на състава.

Полиарилкарбоксамидните съединения от това изобретение могат да бъдат формулирани за парентерално прилагане чрез инжектиране, като подходящо е венозно, мускулно или подкожно, например чрез еднократно инжектиране или непрекъснато венозно вливане. Съставите за инжектиране могат да бъдат предоставени в единична дозирана форма, например в ампули или контейнери с многократни дози, съдържащи добавен консервант. Те могат да бъдат под формата на суспензии, разтвори или емулсии в маслени или водни вехикулуми и могат да съдържат формулиращи средства като изотонизиращи, суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи средства. Алтернативно, активната съставка може да бъде в прахообразна форма за смесване преди употреба с подходящ вехикулум, например стерилна непирогенна вода.

Полиарилкарбоксамидните съединения от това изобретение могат да бъдат формулирани като ректални състави - като супозитории или задържащи клизми, съдържащи например конвенционалните бази за супозитории като какаово масло и/или други глицериди.

Полиарилкарбоксамидните съединения от това изобретение могат да бъдат използвани в комбинация с други фармацевтични средства, по-специално фармацевтичните състави от настоящето изобретение могат допълнително да съдържат най-малко едно допълнително понижаващо липидите средство, като по този начин се получава така наречената комбинирана понижаваща липидите терапия. Споменатото допълнително понижаващо липидите средство може да бъде например известно лекарство, традиционно използвано за управление на хиперлипидемията, например като усиливаща екскрецията на жлъчна киселина смола, производно на фибриновата киселина или никотинова киселина, както беше споменато преди това в „Предшестващото състояние на изобретението“. Подходящите допълнителни понижаващи липидите средства включват също така други инхибитори на холестероловата биосинтеза и на абсорбцията на холестерол, по-специално инхибитори на HMG-CoA редуктаза и инхибитори на HMG-CoA синтаза, инхибитори на генната експресия на HMG-CoA редуктаза, CETP инхибитори, ACAT инхибитори, инхибитори на скваленова синтаза и др.

Всеки инхибитор на HMG-CoA редуктаза може да бъде използван като второ съединение в смисъла на комбинираната терапия от настоящето изобретение. Терминът "инхибитор на HMG-CoA редуктаза", както е използван тук, ако не е указано друго, се отнася до съединение, което инхибира биопревръщането на хидроксиметилглутарил-коензим А в меваленова киселина, катализирано от ензима HMG-CoA редуктаза. Такова инхибиране може да бъде определено лесно от специалиста в тази област чрез стандартни анализи, например *Methods of Enzymology* (1981) 71: 455-509. Примерни съединения са описани например в Патент на САЩ № 4,231,938 (в това число ловастатин), Патент на САЩ № 4,444,784 (в това число симвастатин), Патент на САЩ № 4,739,073 (в това

число флувастатин), Патент на САЩ № 4,346,227 (в това число правастатин), EP-A-491,226 (в това число ривастатин) и Патент на САЩ № 4,647,576 (в това число аторвастатин).

Всеки инхибитор на HMG-CoA синтаза може да бъде използван като второ съединение в смисъла на комбинираната терапия от настоящето изобретение. Терминът "инхибитор на "HMG-CoA синтаза", както е използван тук, ако не е указано друго, се отнася до съединение, което инхибира биосинтезата на хидроксиметилглутарил-коензим А от ацетилкоензим А и ацетоацетил-коензим А, катализирана от ензима HMG-CoA синтаза. Такова инхибиране може да бъде определено лесно от специалиста в тази област чрез стандартни анализи, например *Methods of Enzymology* (1985) 110: 19-26. Примерни съединения са описани например в Патент на САЩ No. 5,120,729 отнасящ се до бета-лактамни производни, Патент на САЩ No. 5,064,856, отнасящ се до спиролактонови производни и Патент на САЩ No. 4,847,271 отнасящ се до оксетанови съединения.

Всеки инхибитор на генната експресия на HMG-CoA редуктаза може да бъде използван като второ съединение в смисъла на комбинираната терапия от настоящето изобретение. Тези средства могат да бъдат инхибитори на HMG-CoA редуктазната транскрипция, които блокират транскрипцията на ДНК или транслационни инхибитори, които предотвратяват транслацията на mRNA, кодираща HMG-CoA редуктаза в протеин. Такива инхибитори могат или да повлияват директно транскрипцията или транслацията, или могат да бъдат биологично превърнати в съединения, притежаващи споменатите по-горе свойства, чрез един или повече ензими в каскадата на холестероловия биосинтез, или могат да доведат до акумулиране на метаболит, притежаващ споменатите по-горе активности. Такава регулация може да бъде определена лесно от специалиста в тази област чрез стандартни

анализи, например *Methods of Enzymology* (1985) 110: 9-19. Примерни съединения са описани например в Патент на САЩ №. 5,041,432 и E. I. Mercer, *Prog. Lip. Res.* (1993) 32: 357-416.

Всеки CETP инхибитор може да бъде използван като второ съединение в смисъла на комбинираната терапия от настоящето изобретение. Терминът "CETP инхибитор", както е използван тук, ако не е указано друго, се отнася до съединение, което инхибира опосредстваното от пренасящия холестерилов естер протеин (CETP) пренасяне на различни холестерилови естери и триглицериди от HDL към LDL и VLDL. Примерни съединения са описани например в Патент на САЩ №. 5,512,548, в *J. Antibiot.* (1996) 49 (8): 815-816 и *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996) 6: 1951-1954.

Всеки ACAT инхибитор може да бъде използван като второ съединение в смисъла на комбинираната терапия от настоящето изобретение. Терминът "ACAT инхибитор", както е използван тук, ако не е указано друго, се отнася до съединение, което инхибира вътреклетъчната естерификация на хранителния холестерол от ензима ацил CoA: холестерол ацилтрансфераза. Такова инхибиране може да бъде определено лесно от специалиста в тази област чрез стандартни анализи, например метода на Heider et al., *Journal of Lipid Research* (1983) 24: 1127. Примерни съединения са описани например в Патент на САЩ №. 5,510,379, в WO 96/26948 и WO 96/10559.

Всеки инхибитор на сквален синтетаза може да бъде използван като второ съединение в смисъла на комбинираната терапия от настоящето изобретение. Терминът "инхибитор на сквален синтетаза", както е използван тук, ако не е указано друго, се отнася до съединение, което инхибира кондензацията на две молекули фарнезилпирофосфат до получаване на сквален, катализирано от ензима сквален синтетаза. Такова инхибиране

може да бъде определено лесно от специалиста в тази област чрез стандартни анализи, например *Methods of Enzymology* (1985) 110: 359-373. Примерни съединения са описани например в Европейски патенти EP-A-567,026, EP-A-645,378 и EP-A-645,377.

Специалист в лечението на хиперлипидемия ще определи лесно терапевтично ефективното количество от полиарилкарбоксамидно съединение от това изобретение от опитните резултати, представени по-нататък. Най-общо се предвижда терапевтично ефективната доза да бъде от около 0.001 mg/kg до около 5 mg/kg телесно тегло, повече предпочитано от около 0.01 mg/kg до около 0.5 mg/kg телесно тегло на лекувания пациент. Може да е подходящо прилагането на терапевтично ефективната доза под формата на две или повече субдозы на подходящи интервали от деня. Споменатите субдозы могат да бъдат формулирани като единични дозирани форми, съдържащи например от около 0.1 mg до около 350 mg, по-специално от около 1 до около 200 mg от активната съставка на единичната дозирана форма.

Както е известно на специалиста в тази област, точното дозиране и честотата на прилагане зависят от отделното използвано полиарилкарбоксамидно съединение с формула (I), от определеното състоянието, което ще бъде лекувано, от остротата на лекуваното състояние, от възрастта, теглото и общото физическо състояние на индивидуалния пациент, както и от другите лекарства (в това число споменатите по-горе понижаващи липидите средства), които пациентът може да взима. Освен това споменатото ефективно дневно количество може да бъде намалено или увеличено в зависимост от реакцията на лекувания пациент и/или в зависимост от оценката на лекаря, предписващ полиарилкарбоксамидните съединения от настоящето изобретение. Следователно, споменатите по-горе обхвати за ефективното дневно количество са само насочващи.

Примери за изпълнение на изобретението

В описаните по-нататък процедури са използвани следните съкращения: "ACN" означава ацетонитрил; "THF" означава тетраhydroфуран; "DCM" означава дихлорометан; "DIPE" означава диизопропилетер; "DMF" означава *N,N*-диметилформаид; "NMP" означава *N*-метил-2-пиролон; "TFA" означава трифлуорооцетна киселина; "TIS" означава триизопропилсилан; "DIPEA" означава диизопропилетиламин; "TMSOTf" означава триметилсилилтрифлат и "MIK" означава метилизобутилкетон. Extrelut™ е продукт на Merck KgaA, Darmstadt, Germany и е къса колона, съдържаща инфузорна пръст.

А. Получаване на междинни съединения

ПРИМЕР А.1

α -Бромо-метилестер на бензеноцетна киселина (0.026 mol) се прибавя на капки при разбъркване към смес от 1-(4-нитрофенил)-пиперазин (0.028 mol) и Na_2CO_3 (0.024 mol) в DMF (150 ml). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 66 часа, излива се в ледена вода (500 ml) и се разбърква в продължение на 30 минути. Утайката се отделя чрез филтруване и се разтваря в DCM. Органичният разтвор се изсушава, филтрува и разтворителят се изпарява. Тази фракция се пречиства върху силикагел на стъклен филтър (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Част от тази фракция се разбърква в етанол. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 0.04 g (\pm)-метилов 4-(4-нитрофенил)- α -фенил-1-пиперазинацетат (междинно съединение 1, температура на топене 92°C).

ПРИМЕР А.2

Смес от междинно съединение (1) (0.026 mol) и KOH (0.13 mol) в етанол (150 ml) се разбърква при стайна температура в

продължение на 18 часа, загрява се 2.5 часа при 50°C и се охлажда до стайна температура. Утайката се отделя чрез филтруване, разбърква се в 2-пропанол, отделя се чрез филтруване, измива се трикратно с 2-пропанол и се изсушава. Тази фракция се разбърква и загрява при кипене в 2-пропанол. Прибавя се 6N HCl/2-пропанол (19.94 ml). Сместа се разбърква и загрява при кипене, филтрува се на горещо и се разбърква във вода (350 ml). Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 5.94 g (\pm)-4-(4-нитрофенил)- α -фенил-1-пиперазиноцетна киселина монохидрат (междинно съединение 2).

ПРИМЕР А.3

Смес от междинно съединение (1) (0.0136 mol) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид (0.02 mol) в DCM (125 ml) се разбърква в продължение на два часа, давайки смес (1). Разбърква се смес от 2,2,2-трифлуороетиламин (0.014 mol) в DCM (25 ml). Прибавя се триетиламин (1.5 g) и сместа се разбърква в продължение на 5 минути, давайки смес (2). Смеси (1) и (2) се събират. Получената смес се разбърква в продължение на една нощ и се промива с вода. Органичният слой се отделя, изсушава, филтрува и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Тази фракция се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент: DCM/хексан/етилацетат 50/20/30). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, давайки 2.3g (\pm)-4-(4-нитрофенил)- α -фенил-*N*-(2,2,2-трифлуороетил)-1-пиперазинацетамид (междинно съединение 3).

ПРИМЕР А.4

Смес от междинно съединение (3) (0.0054 mol) в метанол (150 ml) се хидрогенира с Pd/C 10% (1 g) като катализатор в присъствието на 4% тиофенов разтвор (1 ml). След поемане на водорода (2 екв.)

катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 1.5 g (\pm)-4-(4-аминофенил)- α -фенил-*N*-(2,2,2-трифлуороетил)-1-пиперазинацетамид (междинно съединение 4, температура на топене 136°C).

ПРИМЕР А.5

Смес от 4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонилхлорид (0.185 mol) в DCM (1500 ml) и триетиламин (50 ml) се разбърква на ледена баня в продължение на 5 минути. Прибавя се на капки 4-[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]-бензенамин (0.37 mol) в DCM (500 ml). Сместа се разбърква в продължение на 3 часа. Органичният слой се отделя, промива се с вода, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 99.8 g *N*-[4-[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]фенил]-4'-(трифлуоро-метил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 5, температура на топене 180°C).

ПРИМЕР А.6

Смес от междинно съединение (5) (0.19 mol) в метанол (600 ml) и THF (600 ml) се хидрогенира в продължение на една нощ с Pd/C 10% (3 g) като катализатор. След поемане на водорода (1 екв.) катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване, изсушава се и се разтваря във вода. Сместа се алкализира с Na₂CO₃ и след това се екстрахира с DCM. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 40 g *N*-[4-(1-пиперазинил)фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 6).

ПРИМЕР А.7

Разбърква се смес от 4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилна киселина (0.09 mol) в DCM (500 ml) и DMF (5 ml). Прибавя се на капки етандиоилдихлорид (0.09 mol). Сместа се разбърква в продължение на 1 час, давайки смес (1). Смес от 4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-бензенамин (0.046 mol) в DCM (500 ml) и триетиламин (20 ml) се разбърква на ледена баня. Прибавя се на капки смес (1). Сместа се разбърква и загрява при кипене в продължение на една нощ, след което се охлажда и се промива с вода. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 5.6 g *N*-[4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 7, температура на топене 134°C).

ПРИМЕР А.8

Смес от междинно съединение (7) (0.025 mol) в метанол (250 ml) се хидрогенира при 50°C в продължение на една нощ с Pd/C 10% (2 g) като катализатор. След поемане на водорода (1 екв.) катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава. Част (0.2 g) от тази фракция се пречиства посредством течна хроматография с висока разрешаваща способност върху RP-18 (елуент: (NH₄OAc 0.5%/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN 75/25/0, 0/50/50, 0/0/100 и 75/25/0; колона: Hyperprep RP 100 Å 8 µm). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, давайки 0.119 g *N*-[4-(4-пиперидинил)фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-

бифенил]-2-карбоксамидоацетат (1:2) (междинно съединение 8, температура на топене 150°C).

ПРИМЕР А.9

Смес от 4-[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]-бензенамин (0.12 mol) в THF (300 ml) и триетиламин (50 ml) се разбърква. На капки се прибавя [1,1'-бифенил]-2-карбонилхлорид (0.12 mol). Сместа се разбърква в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM. Органичният слой се отделя, промива се, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE/2-пропанол. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава. Част (1 g) от тази фракция се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 0.84 g *N*-[4-[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]фенил]-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 9, температура на топене 162°C).

ПРИМЕР А.10

Смес от междинно съединение (9) (0.1 mol) в метанол (500 ml) се хидрогенира в продължение на два часа с паладий върху въглен (10%) (10 g) като катализатор. След поемане на водорода (1 екв.) катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се изпарява. Остатъкът се разпрашава в 2-пропанол. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 29 g *N*-[4-(1-пиперазинил)фенил]-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 10, температура на топене 176°C).

ПРИМЕР А.11

а) Смес от 4-(4-бромофенил)-1-(фенилметил)-4-пиперидинол (0.23 mol) и Cu₂O (2 g) във воден разтвор на амоняк (500 ml) се

разбърква при 180°C в продължение на дванадесет часа. Сместа се охлажда, екстрахира се с DCM и се промива с вода. Органичният слой се изсушава, отделя се чрез филтруване и се изпарява, давайки 60 g 4-[1,2,3,6-тетрахидро-1-(фенилметил)-4-пиридинил]бензенамин.

б) [1,1'-Бифенил]-2-карбонилхлорид (0.05 mol) се прибавя на капки към разбърквана смес от 4-[1,2,3,6-тетрахидро-1-(фенилметил)-4-пиридинил]бензенамин (0.045 mol) в THF (300 ml) и триетиламин (25 ml). Сместа се разбърква в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM. Органичният слой се отделя, промива се, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 18.5 g *N*-[4-[1,2,3,6-тетрахидро-1-(фенилметил)-4-пиридинил]фенил]-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 11, температура на топене 142°C).

ПРИМЕР А.12

Смес от α -фенил-4-пиперидинацетонитрил хидрохлорид (0.05 mol), 1-флуоро-4-нитробензен (0.06 mol) и калиев карбонат (0.15 mol) в DMF (200 ml) се разбърква при 50°C в продължение на четири часа. Прибавят се вода и DIPE. Сместа се охлажда. Утайката се отделя чрез филтруване, промива се с вода и DIPE и се изсушава, давайки 11.6 g (\pm)-1-(4-нитрофенил)- α -фенил-4-пиперидин-ацетонитрил (междинно съединение 12, температура на топене 118°C).

ПРИМЕР А.13

Смес от междинно съединение (12) (0.036 mol) в 48% воден разтвор на бромоводород (100 ml) се разбърква и загрява при кипене в продължение на 3 часа, охлажда се, излива се във вода и се екстрахира двукратно с DCM. Органичният слой се отделя, промива се с вода, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпрашава с 2-пропанол. Утайката се отделя чрез

филтруване и се изсушава, давайки 9.5 g (\pm)-1-(4-нитрофенил)- α -фенил-4-пиперидиноцетна киселина (междинно съединение 13, температура на топене 216°C).

ПРИМЕР А.14

Тионилхлорид (0.01 mol) се прибавя към смес от междинно съединение (13) (0.0029 mol) в DCM (10 ml). Сместа се разбърква в продължение на една минута и след това се оставя да престои една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM (10 ml). Прибавя се метанол (10 ml). Сместа се оставя да престои в продължение на четири часа, след което се излива в разтвор на NaHCO_3 и се екстрахира с DCM. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпрашава в хексан/DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 0.9 g (\pm)-метил 1-(4-нитрофенил)- α -фенил-4-пиперидинацетат (междинно съединение 14, температура на топене 124°C).

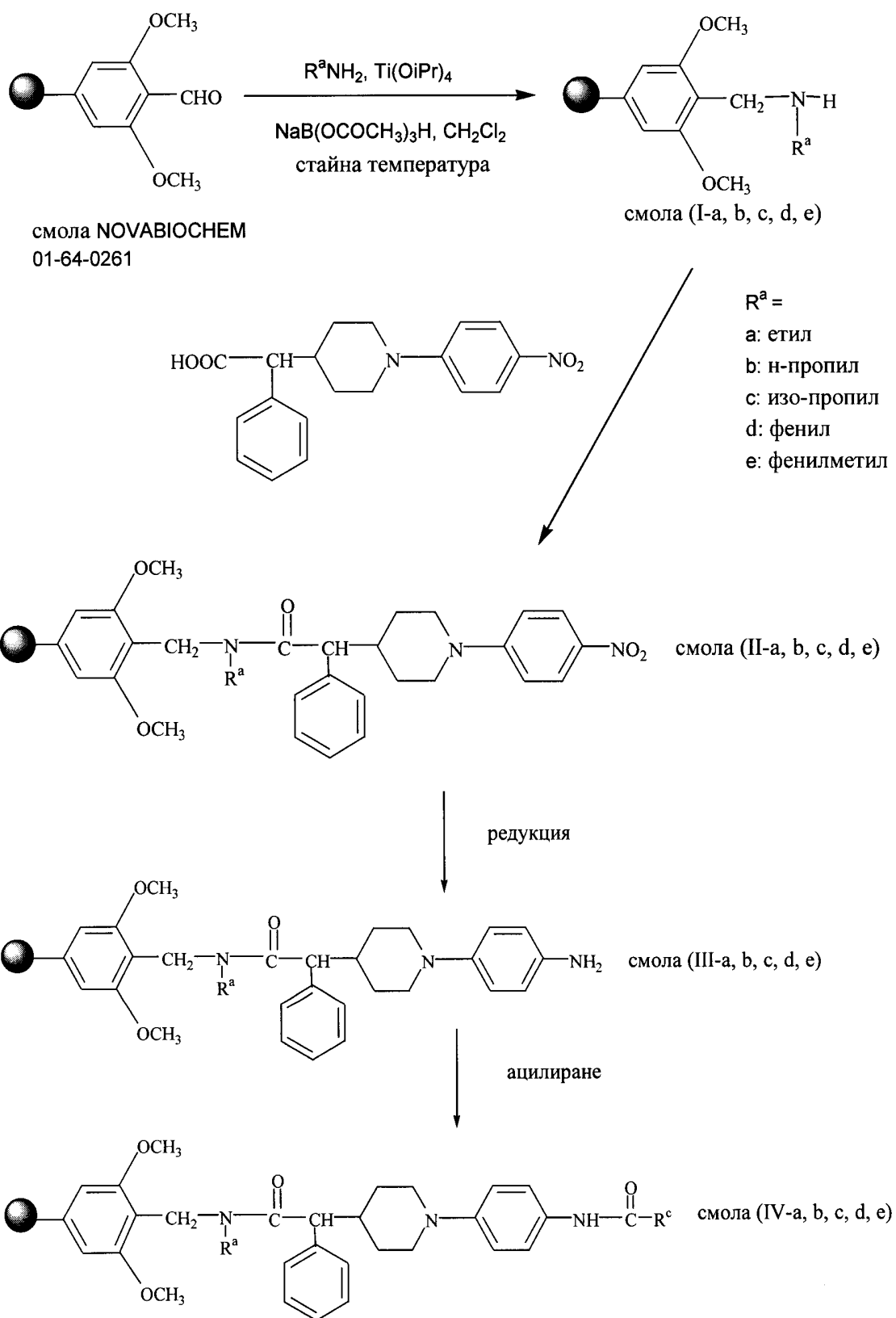
ПРИМЕР А.15

Смес от междинно съединение (14) (0.0022 mol) в метанол (100 ml) се хидрогенира при 50°C с паладий върху въглен (10%) (0.1 g) като катализатор в присъствието на 4% тιοфенов разтвор (0.1 ml). След поемане на водорода (3 екв.) катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се изпарява. Остатъкът се разпрашава в хексан. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 0.7 g (\pm)-метилов 1-(4-аминофенил)- α -фенил-4-пиперидинацетат (междинно съединение 15, температура на топене 125°C).

ПРИМЕРИ А.16 до А.18

За да се улесни разбирането на тези примери, по-долу е представена схема (Схема 1) за получаването на междинните смоли, като се излиза от търговски продукти смоли:

Схема 1:



R^c е о-йодофенил, а Z^a е хидрокси или хлоро.

ПРИМЕР А.16

Етиламин (0.0056 mol; 2.8 ml от 2 М разтвор в THF, така $R^a = a$ в схема 1) се прибавя към търговски продукт смола Novabiochem 01-64-0261 (1 g) в DCM (15 ml). Прибавя се титан(IV)изопропоксид (1.65 ml) и сместа се разклаща в продължение на един час при стайна температура. Прибавя се триацетоксиборохидрид (1.187 g) и реакционната смес се разклаща в продължение на 48 часа при стайна температура. Сместа се филтрува и остатъкът на филтъра се промива трикратно с DCM, трикратно с (1:1) смес от DCM и метанол, трикратно - първо с метанол и след това с DCM, веднъж със смес от 10 ml DCM и 2 ml DIPEA, трикратно - първо с DCM и след това с метанол и тогава се изсушава, давайки количествен добив от завършваща с етиламино смола, определена като I-а в схема 1, която се използва в следващия етап на реакцията без допълнително пречистване.

ПРИМЕР А.17

Междинно съединение (13) (0.0056 mol) се прибавя към смолата от пример А.16 (0.00112 mol). Прибавя се разтвор от комплекс на (Т-4)-хексафлуорофосфат(1^-)(1-хидрокси-1*H*-бензо-триазолато-О)-три-1-пиролидинил-фосфор(1^+) (означаван тук като "PyBOP") (2.9 g) в DCM (15 ml) и DMF (5 ml). Прибавя се триетиламин (0.0112 mol) и реакционната смес се разклаща в продължение на 24 часа при стайна температура, филтрува се и остатъкът на филтъра се промива с DMF (5 x 20 ml), след това петкратно със смес (1:1) от DCM и метанол (20 ml), петкратно със смес (95:5) от DCM и оцетна киселина (20 ml), петкратно с DMF (20 ml) и трикратно с NMP (20 ml), давайки количествен добив от завършваща на нитро смола, определена като II-а в схема 1.

ПРИМЕР А.18

Смес от смолата от Пример А.17 (0.00112 mol) и $SnCl_2 \cdot 2H_2O$

(0.0224 mol) в NMP (20 ml) се разклаща в продължение на шест дни при 55°C, след което се охлажда, филтрува се и остатъкът на филтъра се промива с DMF (трикратно), със смес от 10 ml DMF и 2 ml DIPEA и след това трикратно - първо с DCM и след това с метанол и тогава се изсушава, давайки количествен добив от завършваща на аминок смола, определена като III-a в схема 1.

ПРИМЕР А.19

Към смолата от Пример А.18 (0.00112 mol) в DCM (10 ml) се прибавя триизопропиламин (0.011 mol). Прибавя се *N,N*-диметил-4-пиридинамин (0.0003 mol) в DCM (3 ml). Прибавя се разтвор на о-йодобензоилхлорид (0.00336 mol) в DCM (5 ml) и реакционната смес се разклаща в продължение на една нощ при стайна температура. Сместа се филтрува, остатъкът се промива трикратно с DCM, еднократно със смес от DCM (10 ml) и DIPEA (2 ml), трикратно с DCM и след това с метанол и тогава се изсушава. Полученият продукт се третира с бензиламин (1 ml) в DCM (10 ml) и се разклаща в продължение на 60 часа при стайна температура. Сместа се филтрува, промива се трикратно с DCM, еднократно с DCM/метанол 50/50, трикратно с DCM и след това с метанол и тогава се изсушава, давайки 0.00515 g (46%) смола, определена като IV-a в схема 1.

ПРИМЕР А.20

Процедурата от Пример А.16 се повтаря, като етиламина се замества с *n*-пропиламин, давайки по този начин количествен добив от завършваща на *n*-пропиламино смола, определена като I-b в схема 1.

ПРИМЕР А.21

Първата процедура от експеримента от Пример А.17 се повтаря, като смолата от Пример А.16 се замества със смолата от Пример А.20, давайки по този начин количествен добив от смолата, определена като II-b в схема 1.

ПРИМЕР А.22

Процедурата от Пример А.18 се повтаря, като смолата от Пример А.17 се замества със смолата от Пример А.21, давайки по този начин количествен добив от смолата, определена като III-b в схема 1.

ПРИМЕР А.23

Процедурата от Пример А.19 се повтаря, като смолата от Пример А.18 се замества със смолата от Пример А.22, давайки по този начин смолата, определена като IV-b в схема 1.

ПРИМЕР А.24

Процедурата от Пример А.16 се повтаря, като етиламин се замества с изопропиламин, давайки по този начин количествен добив от завършваща на изопропиламино смола, определена като I-c в схема 1.

ПРИМЕР А.25

Първата процедура от експеримента от Пример А.17 се повтаря, като смолата от Пример А.16 се замества със смолата от Пример А.24, давайки по този начин количествен добив от смолата, определена като II-c в схема 1.

ПРИМЕР А.26

Процедурата от Пример А.18 се повтаря, като смолата от Пример А.17 се замества със смолата от Пример А.25, давайки по този начин количествен добив от смолата, определена като III-c в схема 1.

ПРИМЕР А.27

Процедурата от Пример А.19 се повтаря, като смолата от Пример А.18 се замества със смолата от Пример А.26, давайки по този начин смолата, определена като IV-c в схема 1.

ПРИМЕР А.28

Процедурата от Пример А.16 се повтаря, като етиламин се

замества с фениламин, давайки по този начин количествен добив от завършваща на фениламино смола, определена като I-d в схема 1.

ПРИМЕР А.29

Първата процедура от експеримента от Пример А.17 се повтаря, като смолата от Пример А.16 се замества със смолата от Пример А.28, давайки по този начин количествен добив от смолата, определена като II-d в схема 1.

ПРИМЕР А.30

Процедурата от Пример А.18 се повтаря, като смолата от Пример А.17 се замества със смолата от Пример А.29, давайки по този начин количествен добив от смолата, определена като III-d в схема 1.

ПРИМЕР А.31

Процедурата от Пример А.19 се повтаря, като смолата от Пример А.18 се замества със смолата от Пример А.30, давайки по този начин смолата, определена като IV-d в схема 1.

ПРИМЕР А.32

Процедурата от Пример А.16 се повтаря, като етиламин се замества с бензиламин, давайки по този начин количествен добив от завършваща на бензиламино смола, определена като I-e в схема 1.

ПРИМЕР А.33

Първата процедура от експеримента от Пример А.17 се повтаря, като смолата от Пример А.16 се замества със смолата от Пример А.32, давайки по този начин количествен добив от смолата, определена като II-e в схема 1.

ПРИМЕР А.34

Процедурата от Пример А.18 се повтаря, като смолата от Пример А.17 се замества със смолата от Пример А.33, давайки по този начин количествен добив от смолата, определена като III-e в схема 1.

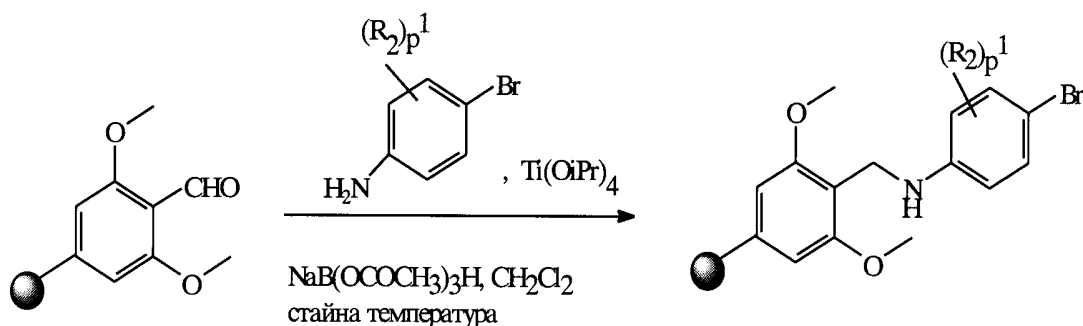
ПРИМЕР А.35

Процедурата от Пример А.19 се повтаря, като смолата от Пример А.18 се замества със смолата от Пример А.34, давайки по този начин смолата, определена като IV-е в схема 1.

ПРИМЕРИ А.36 до А.38

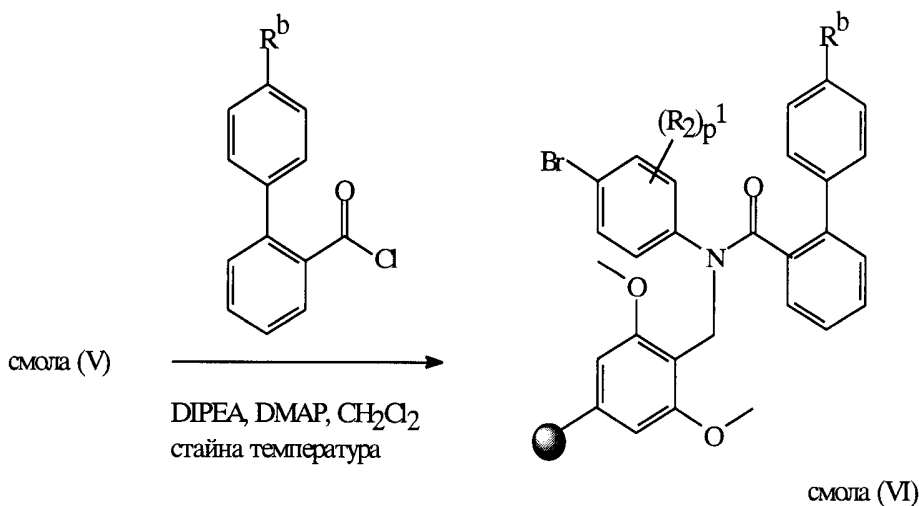
За да се улесни разбирането на тези примери, по-долу е представена схема (Схема 2) за получаването на междинните смоли, като се излиза от търговски продукти смоли:

Схема 2:



NOVABIOSCHEM
01-64-0261

смола (V)



$R^b = \text{водород или } CF_3$

смола (VI-a) : $R^b = H; R_2 = H$
 смола (VI-b) : $R^b = CF_3; R_2 = H$
 възможни са други смоли с формула (VI),
 където $p^1 = 1$ и $R = CH_3, F, Cl, OCH_3, CF_3$

ПРИМЕР А.36

Смес от търговски продукт смола Novabiochem 01-64-0261 (25.1 g, 0.028 mol), 4-бромоанилин (24 g, 0.140 mol) и титан(IV) изопропоксид (41 ml, 0.140 mol) в DCM (400 ml) се разбърква леко в продължение на един час при стайна температура. Прибавя се натриев триацетоксиборохидрид (30 g, 0.140 mol) и реакционната смес се разбърква в продължение на една нощ при стайна температура. Прибавя се метанол (50 ml) и сместа се разбърква в продължение на един час, след което се филтрува, промива се еднократно с DCM, еднократно с метанол, след това еднократно с DCM (200 ml) + DIPEA (20 ml), промива се трикратно - първо с DCM и след това с метанол и тогава се изсушава, давайки 29.28 g смола, определена като V в схема 2, която се използва в следващия етап на реакцията без допълнително пречистване.

ПРИМЕР А.37

4-Фенилбензоена киселина (8.3 g, 0.042 mol) се разтваря в DCM (100 ml). Прибавя се тионилхлорид (10 g, 0.084 mol). Прибавя се DMF (10 капки) и сместа се разбърква и загрява при кипене в продължение на един час. Разтворителят се изпарява. Прибавя се DCM (трикратно 50 ml). Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM (50 ml). Този разтвор се прибавя към смес от смолата от Пример А.36 (14.64 g, 0.0133 mol), DIPEA (24 ml, 0.140 mol) и 4-диметиламинопиридин (означаван тук като DMAP) (0.5 g) в DCM (150 ml). Реакционната смес се разклаща в продължение на една нощ при стайна температура, след което се филтрува и остатъкът на филтъра се промива с 100 ml DMF + 20 ml DIPEA, след това с метанол, вода, DCM, метанол, DCM и метанол и се изсушава, давайки 15.73 g смола, определена като VI-a в схема 2.

ПРИМЕР А.38

4'-(Трифлуорометил)-2-бифенил карбоксилна киселина (14.64 g,

0.042 mol) се разтваря в DCM (100 ml). Прибавя се DMF (1 ml). Прибавя се тионилхлорид (10 g, 0.084 mol) и сместа се разбърква и загрява при кипене в продължение на един час. Разтворителят се изпарява. Прибавя се DCM (двукратно 50 ml), след което разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM (50 ml). Този разтвор се прибавя към смес от смолата от Пример А.36 (14.64 g, 0.0133 mol), DIPEA (24 ml, 0.140 mol) и DMAP (0.5 g) в DCM (150 ml). Реакционната смес се разклаща в продължение на четири часа при стайна температура, след което се филтрува и остатъкът на филтъра се промива с 100 ml DMF + 20 ml DIPEA, след това се промива трикратно - първо с DCM и след това с метанол и накрая се изсушава. Този реакционен продукт се привежда във взаимодействие още веднаж с половината от началните количества 4'-(трифлуорометил)-2-бифенилкарбоксилна киселина, тионилхлорид, DIPEA и DMAP. Реакционната смес се разклаща в продължение на една нощ при стайна температура, след което се филтрува и остатъкът на филтъра се разклаща с DMF + 20 ml DIPEA и след това с метанол, вода, метанол, DCM, метанол, DCM и метанол и тогава се изсушава, давайки 17.48 g смола, определена като VI-b в схема 2.

ПРИМЕР А.39

а) Смес от 4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилна киселина (0.09 mol) в DCM (500 ml) и DMF (5 ml) се разбърква. Прибавя се на капки етандиоилдихлорид (0.09 mol). Сместа се разбърква в продължение на 1 час, давайки смес 1. Смес от 4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-бензенамин хидрохлоридна сол (1:1) (0.046 mol) в DCM (500 ml) и триетиламин (20 ml) се разбърква на ледена баня. Прибавя се на капки смес 1. Сместа се разбърква и загрява при кипене в продължение на една нощ, след което се охлажда и се промива с вода. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент:

CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпръсква в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 5.6 g *N*-[4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 16, температура на топене 134°C).

б) Смес от междинно съединение (16) (0.025 mol) в метанол (250 ml) се хидрогенира при 50°C в продължение на една нощ с Pd/C 10% (2 g) като катализатор. След поемане на водорода (1 екв.) катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се изпарява. Остатъкът се разпръсква в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 7.7 g *N*-[4-(4-пиперидинил)-фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 17).

ПРИМЕР А.40

а) [1,1'-Бифенил]-2-карбоксилна киселина (0.25 mol) се разтваря в DCM (500 ml) и DMF (0.5 ml). На капки се прибавя тионилхлорид (0.51 mol). Сместа се разбърква и загрява при кипене в продължение на 1 час в поток от азот. Разтворителят се изпарява. Прибавя се двукратно DCM (500 ml). Разтворителят се изпарява двукратно. Остатъкът се разтваря в DCM (200 ml), след което се прибавя на капки при 0°C към смес от 4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-бензенамин (0.25 mol) и *N*-(1-метилетил)-2-пропанамина (0.75 mol) в DCM (800 ml). Сместа се довежда до стайна температура, след което се разбърква в продължение на една нощ при стайна температура в поток от азот. Сместа се промива трикратно с вода (800 ml). Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява, давайки 125 g *N*-[4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]фенил]-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 18).

b) Смес от междинно съединение (18) (0.145 mol) в метанол (500 ml) се хидрогенира при 50°C в продължение на 48 часа с Pd/C (10%, 3 g) като катализатор. След поемане на водорода (1 екв.) катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се изпарява. Остатъкът се разпръсква в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 49 g *N*-[4-(4-пиперидинил)фенил]-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 19).

ПРИМЕР А.41

a) 4'-(Трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонилхлорид (0.12 mol) се прибавя на капки към разбърквана смес от 4-[1,2,3,6-тетрахидро-1-(фенилметил)-4-пиридинил]бензенамин (0.095 mol) в DCM (300 ml) и триетиламин (50 ml). Сместа се разбърква в продължение на една нощ, излива се във вода и след това се разбърква 30 минути. Органичният слой се отделя, промива се, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпръсква в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 43 g *N*-[4-[1,2,3,6-тетрахидро-1-(фенилметил)-4-пиридинил]фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 20).

b) 1-Хлороетилхлороформат (0.078 mol) се прибавя на капки към разбърквана смес от междинно съединение (20) (0.039 mol) в 1,2-дихлороетан (500 ml). Сместа се разбърква в продължение на 30 минути и след това се разбърква и загрява при кипене в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява. Прибавя се метанол (500 ml). Сместа се разбърква и загрява при кипене в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпръсква в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 20.8 g *N*-[4-(1,2,3,6-тетрахидро-4-пиридинил)-фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 21).

ПРИМЕР А.42

Смес от междинно съединение (11) (0.04 mol) в 1,2-дихлороетан (200 ml) се разбърква на ледена баня. На капки при температура под 5°C се прибавя 1-хлороетилхлороформат (15 ml). Сместа се разбърква в продължение на 1 час и след това се разбърква и загрева при кипене в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява. Прибавя се метанол (200 ml). Сместа се разбърква и загрева при кипене в продължение на 2 часа. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпращава в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 16.7 g *N*-[4-(1,2,3,6-тетрахидро-4-пиридинил)фенил]-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (междинно съединение 22).

ПРИМЕР А.43

а) Смес от междинно съединение (6) (0.0047 mol) и ди-трет-бутилдикарбонат (0.0052 mol) в DCM (50ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа. Прибавя се DMF (5 ml). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 3 часа. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разбърква в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава във вакуум при 54°C, давайки 2.47 g 1,1-диметилетилестер4-[4-[[[4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил]амино]фенил]-1-пиперазинкарбоксилна киселина (междинно съединение 23, температура на топене 204°C).

б) NaN 60% в минерално масло (0.0056 mol) се третира с хексан, разбърква се в поток от азот и се отдекантира. Към остатъка се прибавя сух DMF (25 ml). Суспензията се разбърква при стайна температура в поток от азот. На капки се прибавя разтвор на междинно съединение (23) (0.00375 mol) в сух DMF (25 ml). Сместа се разбърква при стайна температура в поток от азот в продължение на 2.5 часа. На капки се прибавя разтвор на метилметансулфонат (0.0045 mol) в сух DMF (50 ml). Сместа се разбърква при стайна температура

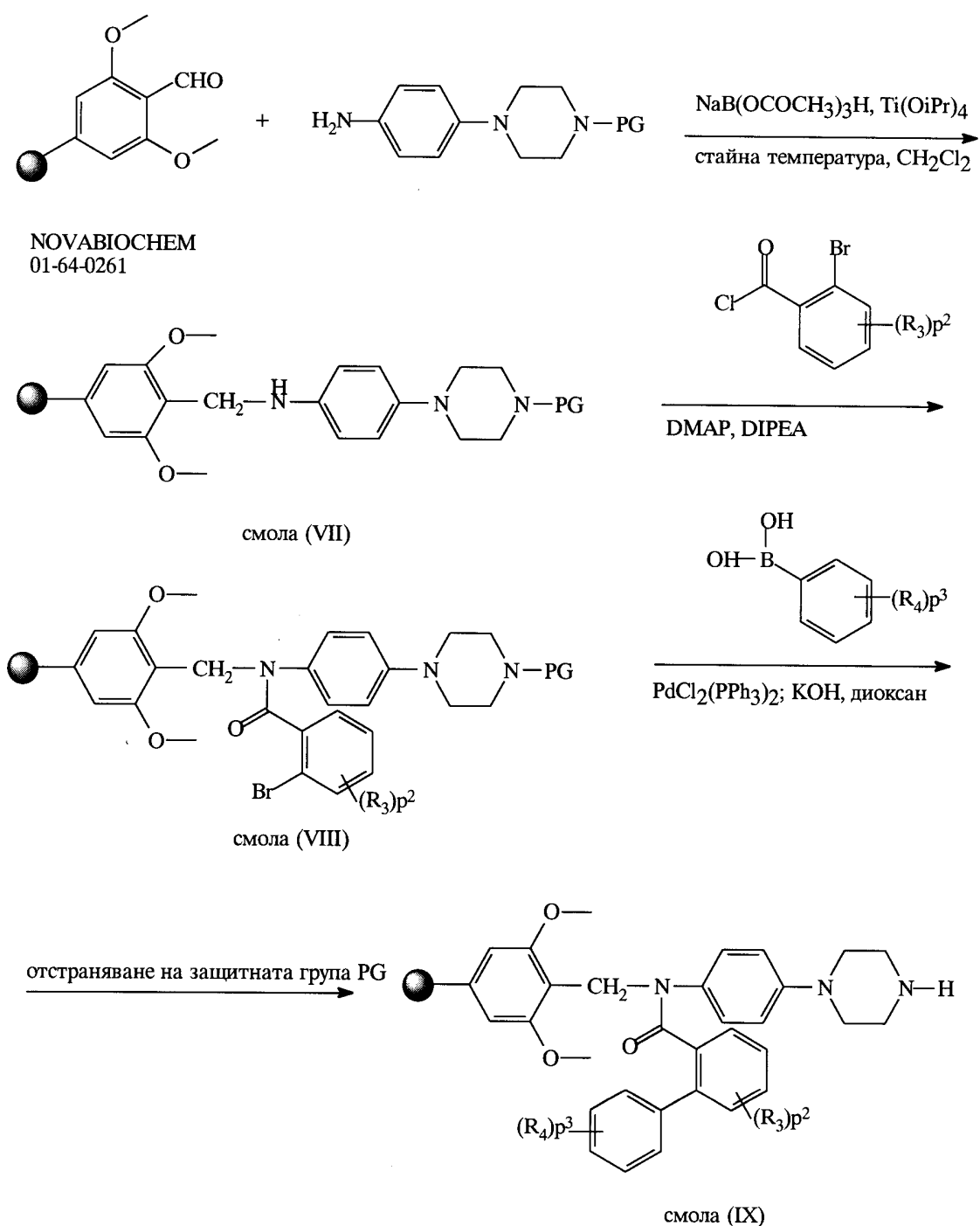
в продължение на 18 часа. Прибавя се вода (150 ml). Сместа се екстрахира двукратно с DCM. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разбърква в 60 ml хексан/DIPE (3:1). Сместа се разбърква и загрява при кипене до получаване на бистър разтвор, след което се довежда до стайна температура. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 1.6 g 1,1-диметилетилестер на 4-[4-[метил[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил]амино]фенил]-1-пиперазин-карбоксилна киселина (междинно съединение 24).

с) Разтвор на трифлуороацетат (20 ml) и DCM (200 ml) се прибавя към междинно съединение (24) (0.0024 mol) и се разбърква в продължение на 1 час и 30 минути при стайна температура. Разтворителят се изпарява. Прибавя се DCM и разтворителят се изпарява отново, давайки 1.7 g *N*-метил-*N*-[4-(1-пиперазинил)фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксаמיד (междинно съединение 25).

ПРИМЕР А.44

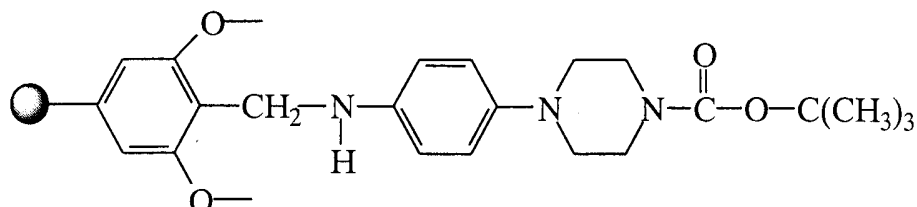
Междинни смоли, в които X_2 и X_3 представляват N, а Z_1 и Z_2 представляват $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ могат да бъдат получени, както е показано на схема 3, като се излиза от търговски продукт смола:

Схема 3:



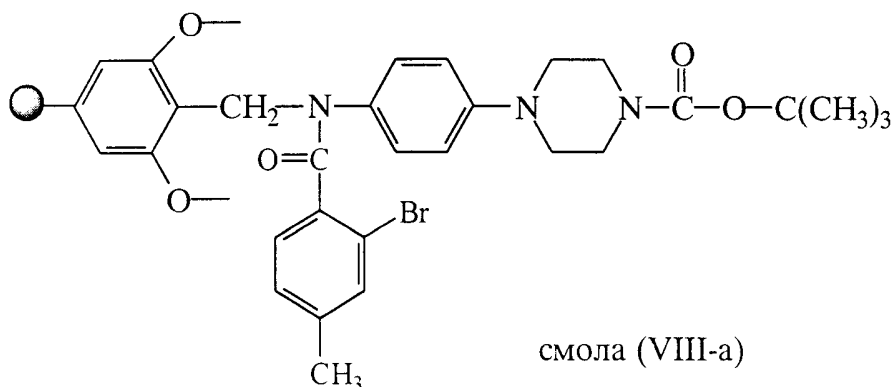
а) Смес от търговски продукт смола Novabiochem 01-64-0261 (0.180 g, 0.002 mol) и 4-(1-трет-бутоксикарбонилпиперазин-4-ил)-анилин ((0.001 mol), разтворен в DCM (2 ml)) и титан(IV) изопророксид (0.001 mol) в DCM (3 ml) се разклаща в продължение на 2 часа при стайна температура. Прибавя се на порции натриев триацетоксиборохидрид (0.001 mol) и реакционната смес се разклаща в продължение на 20 часа при стайна температура. Сместа се

филтрува и остатъкът на филтъра се промива с DCM (3 пъти), с метанол (3 пъти) и след това с трикратно с DCM и тогава се изсушава, давайки смола (VII-a).



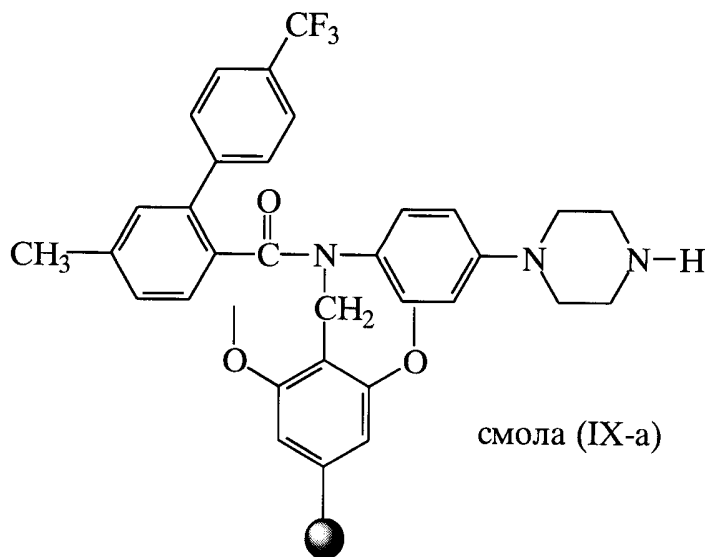
смола (VII-a)

б) 2-Бромо-4-метилбензоена киселина (0.001 mol) в DCM (5 ml) с тионилхлорид (0.013 mol) се разбърква и загрява при кипене в продължение на един час. Сместа се изсушава под азот. Отново се прибавя DCM (5 ml) с тионилхлорид (0.013 mol) Реакционната смес се разбърква и загрява при кипене в продължение на един час. Сместа се изсушава под азот и трикратно се прибавя DCM (3 ml), след което отново се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM (3 ml). Този разтвор се прибавя към разтвор на смола (VII-a) (0.0002 mol) в DCM (1 ml). Прибавя се DMAP (0.0002 mol) в DCM (1 ml). Прибавя се DIPEA (0.002 mol) и реакционната смес се разклаща в продължение на 20 часа при стайна температура. Филтрува се и остатъкът на филтъра се промива с DCM (3 пъти), с метанол (3 пъти) и след това трикратно с DCM и тогава се изсушава, давайки смола (VIII-a).



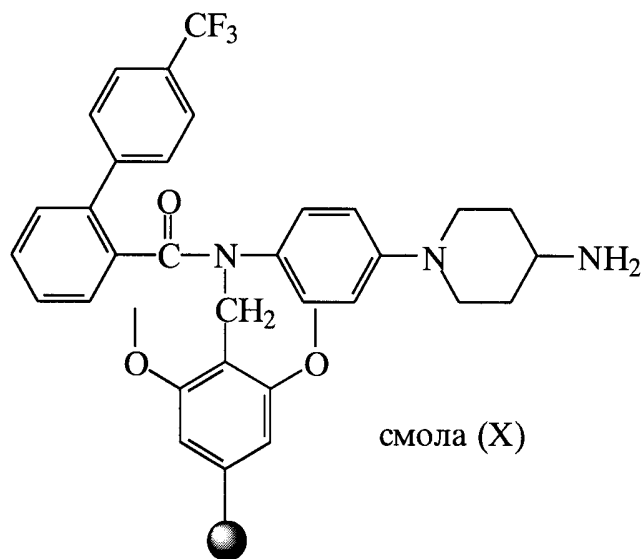
смола (VIII-a)

с) Разтвор на 4-(трифлуорометил)бензенборна киселина (0.0016 mol) в диоксан (3 ml) се прибавя към смола (VIII-a) (0.0002 mol), предварително промита с диоксан (5 ml). След това се прибавя КОН (0.0032 mol от 2 M разтвор) и реакционната смес се разклаща в продължение на 30 минути при стайна температура в азотна атмосфера. Прибавя се $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.00004 mol) в NMP (0.5 ml) и реакционната смес се разклаща в продължение на 2 часа при 90°C. Отново се прибавя $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.00004 mol) в NMP (0.5 ml) и реакционната смес се разклаща в продължение на 2 часа при 90°C. Сместа се охлажда, филтрува се и остатъкът на филтъра се промива с DMF (3 пъти), с вода (3 пъти), с DMF (3 пъти), с метанол (3 пъти), с DCM (3 пъти), с метанол (3 пъти) и с DCM (3 пъти) и тогава се изсушава, давайки остатък. Споменатият остатък се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура в разтвор на TMSTf (1 M) и 2,6-лутидин (1.5 M) в DCM (4 ml), филтрува се и се промива с DCM (3 пъти) и с метанол (3 пъти) и се изсушава, давайки смола (IX-a).

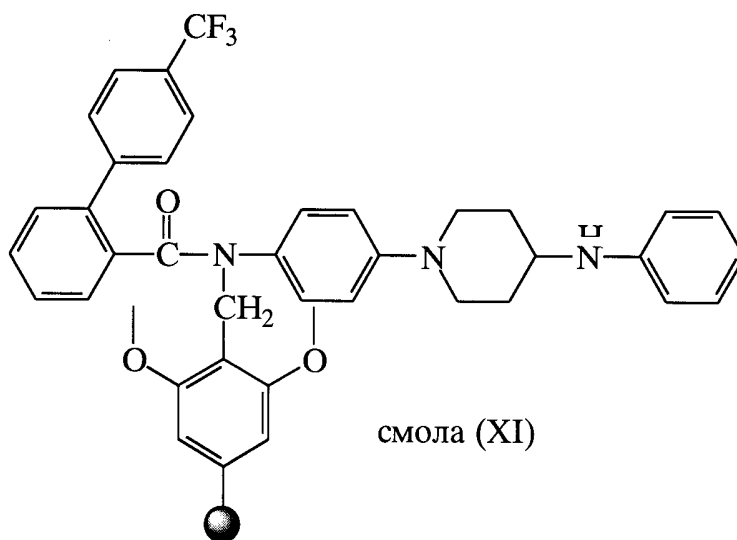


ПРИМЕР А.45

а) Суспензия от 4-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин (15 экв.) в NMP (2 ml) се прибавя към смола (VI-b) в NMP (1 ml). На порции се прибавя [1,1'-бинафтаден]-2,2'-диилбис[дифенилфосфин] (BINAP) (0.00011 mol). На порции се прибавя трет-бутоксинатрий (15 экв.). Реакционната смес се разклаща в продължение на един час в поток от азот. Прибавя се $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.000022 mol) в NMP (1 ml) и реакционната смес се разклаща в продължение на 18 часа при 105°C . Сместа се охлажда, филтрува се и остатъкът на филтъра се промива трикратно (с DMF, последван от вода) и след това трикратно с метанол и след него с DCM, давайки смола (X).



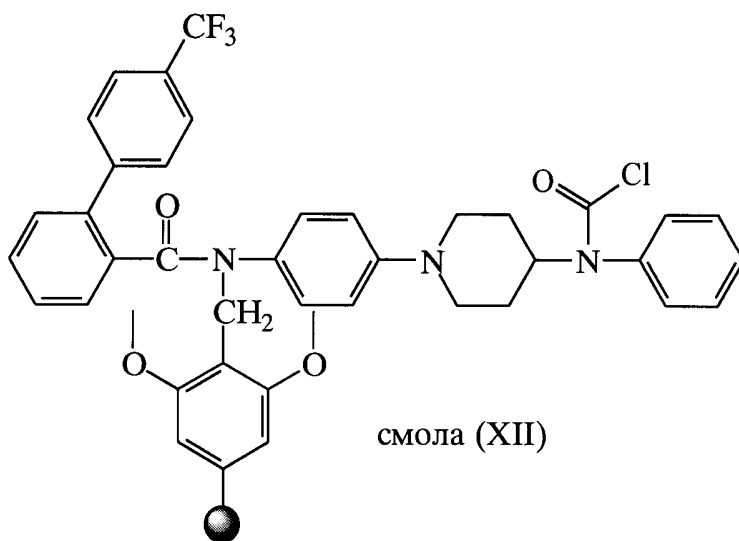
б) Смола (X) (0.00011 mol) се разклаща в NMP (2 ml). Прибавя се бромобензен (0.00165 mol) в NMP (1 ml). На порции се прибавя BINAP (0.068 g). На порции се прибавя трет-бутоксинатрий (0.190 g). Сместа се разклаща в продължение на 1 час под азот. Прибавя се $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.020 g) в NMP (1 ml) и реакционната смес се разклаща в продължение на 18 часа при 105°C , след което се охлажда, филтрува се и остатъкът на филтъра се промива трикратно (с DMF, последван от вода) и след това трикратно с метанол и след него с DCM, давайки смола (XI).



смола (XI)

ПРИМЕР А.45

Смола (XI) (0.0002 mol) се промива с DCM (4 ml), след което се отделя чрез филтруване и се разтваря в DCM (5 ml). Прибавя се трихлорометилхороформат (0.001 mol) и реакционната смес се разклаща в продължение на 4 часа при стайна температура. Сместа се филтрува, промива се трикратно с DCM и тогава се изсушава, давайки смола (XII).



смола (XII)

ПРИМЕР А.46

1282203 а) 1-Етил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимид хидрохлорид (EDCI) (0.096 mol) се прибавя при стайна температура към

смес от етилестер на 4-(4-аминофенил)-1-пиперазинкарбоксилна киселина (0.08 mol), 2-йодобензоена киселина (0.096 mol) и 1-хидроксibenзотриазол (НОВТ) (0.096 mol) в DCM (500 ml). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Прибавя се вода. Сместа се екстрахира с DCM. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се смесва с DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 39 g етилестер на 4-[4-[(2-йодобензоил)-амино]фенил]-1-пиперазинкарбоксилна киселина (междинно съединение 27).

b) Смес от междинно съединение (27) (0.041 mol) и калиев хидроксид (0.41 mol) в изопропанол (200 ml) се разбърква и загрява при кипене в продължение на 3 часа и разтворителят се изпарява до сухо. Прибавя се вода. Сместа се екстрахира с DCM и разтворителят се изпарява, давайки 2-йодо-N-[4-(1-пиперазинил)фенил]бензамид (междинно съединение 28).

c) Метилестер на α -бромобензеноцетна киселина (0.0123 mol) се прибавя при стайна температура към смес от междинно съединение (28) (0.0123 mol) и Na_2CO_3 (0.0123 mol) в DMF (50 ml). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа. Прибавя се вода. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 15 минути. Утайката се филтрува, промива се с диетилетер и се изсушава, давайки 5.8 g метилестер на 4-[4-[(2-йодобензоил)амино]фенил]- α -фенил-1-пиперазиноцетна киселина (междинно съединение 29).

d) Смес от междинно съединение (29) (0.0036 mol), трибутил-2-фуранилстанан (0.029 mol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.0007 mol) и Na_2CO_3 (0.0576 mol) в диоксан (30 ml) се разбърква и загрява при кипене в продължение на 1 час. Прибавя се вода. Сместа се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и

разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент: циклохексан/етилацетат 80/20). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, давайки метилестер на 4-[4-[[2-(2-фуранил)бензоил]-амино]фенил]- α -фенил-1-пиперазиноцетна киселина (междинно съединение 30, температура на топене 90°C).

е) Смес от междинно съединение (30) (0.0006 mol) и калиев хидроксид (0.006 mol) в изопропанол (5 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в изопропанол/HCl, 6N и се превръща в хидрихлоридната сол. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 0.31 g 4-[4-[[2-(2-фуранил)бензоил]амино]фенил]- α -фенил-1-пиперазиноцетна киселина (междинно съединение 31).

В.Получаване на полиарилкарбоксамидни съединения от изобретението

ПРИМЕР В.1

Смес от 4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилна киселина (0.012 mol) в DCM (100 ml) и DMF (8 капки) се разбърква. Прибавя се етандиоилдихлорид (0.012 mol). Сместа се разбърква в продължение на 2 часа, давайки смес (I). Към смес от междинно съединение (4) (0.005 mol) и DCM (100 ml) се прибавя триетиламин (8 ml). Сместа се разбърква на ледено-солна баня, давайки смес (II). Смес (I) се прибавя на капки към смес (II) и получената реакционна смес се разбърква и загрява при кипене в продължение на два дни. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM. Органичният слой се отделя, промива се, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент: DCM/CH₃OH 99/1). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE. Утайката се отделя чрез

филтруване и се изсушава, давайки 2.99 g *N*-[4-[4-[2-оксо-1-фенил-2-[(2,2,2-трифлуороетил)амино]етил]-1-пиперазинил]фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (температура на топене 208°C), означен като съединение No. 1 в следващата таблица F-1.

ПРИМЕР В.2

Флуорен-4-карбоксилна киселина (0.00032 mol) в 1 ml смес 1/1 от DCM/NMP се прибавя към PyBOP (0.00064 mol) в DCM (1 ml). Сместа се оставя да отстои 30 минути, след което се прибавя към смолата от Пример А.34. Прибавя се DCM (5 ml), последван от DIPEA (0.00085 mol). Реакционната смес се разклаща в продължение на 24 часа при стайна температура, след което се филтрува, промива се 3 пъти с DCM и 3 пъти с метанол, последван от DCM. Прибавя се смес от TFA/DCM/TIS (5/93/2) (4 ml) и сместа се разклаща в продължение на един час при стайна температура. Филтрува се и остатъкът на филтъра се промива със смес от TFA/DCM/TIS (5/93/2) (2 ml) и с DCM (2 ml). Филтратът се изсушава при 50°C със слаба струя от азотен газ, разтваря се в DCM (5 ml) и DMF (1 ml) и при разбъркване на сместа при стайна температура се прибавя смола Novabiochem 01-64-0171. След един час се прибавя смола Argonaut P/N 800277 (0.040 g). Сместа се разбърква в продължение на четири часа при стайна температура, филтрува се и филтратът се изсушава при 50°C със струя от азот, давайки 0.027 g от съединението, означено като No. 2 в следващата таблица F-1.

Съединенията, означени като No. 3 до No. 11 в следващата таблица F-1, се получават по подобен начин, като се използва същия експериментален метод и със заместване на флуорен-4-карбоксилна киселина с подходящата реактивна киселина.

ПРИМЕР В.3

Флуорен-4-карбоксилна киселина (0.00028 mol) в 1 ml смес 1/1

от DCM/NMP се прибавя към PyBOP (0.00028 mol) в DCM (1 ml). Тази смес отстоява в продължение на 30 минути, след което се прибавя към смолата от Пример А.22. Прибавя се DCM (5 ml), последван от триетиламин (0.00057 mol). Реакционната смес се разклаща в продължение на 20 часа при стайна температура, след което се филтрува, промива се три пъти с DCM, три пъти - първо с метанол и след това с DCM. Прибавя се 4 ml смес от TFA/DCM/TIS (5/93/2) и сместа се разклаща в продължение на един час при стайна температура. Филтрува се, остатъкът на филтъра се промива със смес от TFA/DCM/TIS (2 ml; 5/93/2) и с DCM (1 ml). Филтратът се изсушава с обдухване при 50°C със слаба струя от азот. Тази фракция се пречиства посредством течна хроматография с висока разрешаваща способност върху Hyperprep RP-C18 BDS (100 g, 100 Å, 8 µm; елуент: [(0.5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10])/CH₃OH/CH₃CN (0 минути) 75/25/0, (10 минути) 0/50/50, (16 минути) 0/0/100, (18.10-20.00 минути) 75/25/0). Чистите фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водният концентрат се екстрахира с DCM/воден разтвор на K₂CO₃, след което се разделя върху Extrelut™. Органичната фаза се изсушава с обдухване с азот при 50°C. Остатъкът се изсушава допълнително във вакуум при 60°C, давайки 0.002 g от съединението, означено като No. 12 в следващата таблица F-1.

Съединенията, означени като No. 13 до No. 20 в следващата таблица F-1, се получават по подобен начин, като се използва същия експериментален метод и със заместване на флуорен-4-карбоксилна киселина с подходящата реактивна киселина.

ПРИМЕР В.4

Флуорен-4-карбоксилна киселина (0.00015 mol) в 1 ml смес 1/1 от DCM/NMP се прибавя към PyBOP (0.0003 mol) в DCM (1 ml). Тази смес отстоява в продължение на 30 минути, след което се прибавя

към смолата от Пример А.26. Прибавя се DCM (5 ml), последван от DIPEA (0.00057 mol). Реакционната смес се разклаща в продължение на 24 часа при стайна температура, след което се филтрува, промива се три пъти с DCM, три пъти - първо с метанол и след това с DCM. Прибавят се 4 ml смес от TFA/DCM/TIS (5/93/2) и сместа се разклаща в продължение на един час при стайна температура. Филтрува се, остатъкът на филтъра се промива с 2 ml смес от TFA/DCM/TIS (5/93/2) и с DCM (1 ml). Филтратът се изсушава чрез обдухване при 50°C със слаба струя от азот. Тази фракция се пречиства посредством течна хроматография с висока разрешаваща способност върху Hyperprep C18 BDS (100 g, 100 Å, 8 µm; елуент: [(0.5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10)]/CH₃OH/CH₃CN (0 минути) 75/25/0, (10 минути) 0/50/50, (16 минути) 0/0/100, (18.10-20.00 минути) 75/25/0). Чистите фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водният концентрат се екстрахира с DCM/воден разтвор на калиев карбонат, след което се разделя върху Extrelut™. Органичната фаза се изсушава чрез обдухване с азот при 50°C. Остатъкът се изсушава допълнително във вакуум при 60°C, давайки 0.002 g от съединението, означено като No. 21 в следващата таблица F-1.

Съединенията, означени като No. 22 до No. 28 в следващата таблица F-1, се получават по подобен начин, като се използва същия експериментален метод и със заместване на флуорен-4-карбоксилна киселина с подходящата реактивна киселина.

ПРИМЕР В.5

Флуорен-4-карбоксилна киселина (0.00023 mol) в 1 ml смес 1/1 от DCM/NMP се прибавя към PyBOP (0.00046 mol) в DCM (1 ml). Тази смес отстоява в продължение на 30 минути, след което се прибавя към смолата от Пример А.30. Прибавя се DCM (5 ml), последван от DIPEA (0.00057 mol). Реакционната смес се разклаща в продължение на 24 часа при стайна температура, след което се

филтрува, промива се три пъти с DCM, три пъти - първо с метанол и след това с DCM. Прибавя се смес от TFA/DCM/TIS (4 ml; 75/23/2) и сместа се разклаща в продължение на един час при стайна температура. Филтрува се, остатъкът на филтъра се промива с 2 ml смес от TFA/DCM/TIS (75/23/2) и с DCM (2 ml). Филтратът се изсушава с обдухване при 50°C със слаба струя от азот. Остатъкът се разтваря в DCM (5 ml), след което се обдухва още веднаж. Тази фракция се пречиства посредством течна хроматография с висока разрешаваща способност върху Huperprep RP-C18 BDS (100 g, 100 Å, 8 µm; елуент: [(0.5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10)]/CH₃OH/CH₃CN (0 минути) 75/25/0, (10 минути) 0/50/50, (16 минути) 0/0/100, (18.10-20.00 минути) 75/25/0). Чистите фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водният концентрат се екстрахира с DCM/воден разтвор на калиев карбонат, след което се разделя върху Extrelut™. Органичната фаза се изсушава чрез обдухване с азот при 50°C. Остатъкът се изсушава допълнително във вакуум при 60°C, давайки 0.0046 g от съединението, означено като No. 29 в следващата таблица F-1.

Съединенията, означени като No. 30 до No. 36 в следващата таблица F-1, се получават по подобен начин, като се използва същия експериментален метод и със заместване на флуорен-4-карбоксилна киселина с подходящата реактивна киселина.

ПРИМЕР В.6

Смес от търговски продукт смола Novabiochem 01-64-0261 (0.00011 mol), междинно съединение (15) (0.00061 mol) и изопропил-титанат (0.18 ml) в DCM (5 ml) се разклаща в продължение на един час при стайна температура. Прибавя се триацетоксиборохидрид (0.128 g) и реакционната смес се разклаща в продължение на 16 часа при стайна температура. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се разклаща в продължение на 5 минути, след което се филтрува,

промива се трикратно с DCM и с метанол и се изсушава под вакуум, давайки остатък (1).

Към 4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилна киселина (0.00055 mol) в DCM (2 ml) се прибавя тионилхлорид (0.0020 mol) и сместа се загрява при кипене в продължение на 30 минути с разбъркване, след което разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM (5 ml) и разтворът се прибавя към получения по-горе остатък (1). Прибавя се DIPEA (0.0011 mol), последван от прибавяне на *N,N*-диметил-4-пиридинамин (0.00008 mol). Реакционната смес се разклаща в продължение на 21 часа при стайна температура, след което се филтрува, промива се три пъти с DCM и след това три пъти - първо с 4% оцетна киселина/DCM, след това с DCM и накрая три пъти - първо с DCM и след това с метанол и тогава се изсушава и се прибавят 4 ml смес от TFA/DCM/TIS (49/49/2). Тази смес се разклаща в продължение на един час, филтрува се, промива се с 2 ml TFA/DCM/TIS (49/49/2) и DCM (2 ml). Филтратът се изсушава чрез обдухване с азот при 50°C. Прибавя се DCM (5 ml), след което се отстранява със струя от азот при 50°C, давайки 0.080 g метилов α -фенил-1-[4-[[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил]амино]фенил]-4-пиперидинацетат трифлуороацетат (1:1), означен като съединение No. 37 в следващата таблица F-1.

ПРИМЕР В.7

4'-(Трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилна киселина (0.00033 mol) и PyBOP (0.171 g) се разтварят в DCM (5 ml). Тази смес се прибавя към смолата от Пример А.22 (0.00066 mol). Прибавя се DIPEA (0.00066 mol) и реакционната смес се разклаща в продължение на 48 часа при стайна температура, филтрува се и остатъкът се промива три пъти с DMF и след това три пъти с DCM и метанол и се изсушава, давайки остатък. Споменатият остатък и TFA/DCM/TIS (5:93:2) (4 ml) се разклащат в продължение на 30

минути при стайна температура, след което се филтрат, промиват се със смес от TFA/DCM/TIS (5/93/2) (2 ml) и DCM (2 ml) и филтратите се изсушават чрез обдухване с азотен газ при 50°C и тогава се изсушават допълнително във вакуум при 60°C, давайки 0.030 g *N*-[4-[4-[2-оксо-1-фенил-2-(пропиламино)етил]-1-пиперидинил]-фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид трифлуороацетат (1:1), означен като съединение No. 38 в следващата таблица F-1.

ПРИМЕР В.8

Към разтвор на 4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксилна киселина (0.014 mol) в DCM (50 ml) и тионилхлорид (0.028 mol) се прибавя DMF (0.5 ml). Сместа се разбърква и загрява при кипене в продължение на един час. Разтворителят се изпарява. Двукратно се прибавя DCM (50 ml) и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM (20 ml) и този разтвор се прибавя към смес от междинно съединение (15) (0.014 mol) и DIPEA (0.028 mol) в DCM (80 ml). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на три часа и се промива с вода. Органичният слой се изсушава и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в 2-пропанол. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 6.2 g метилов α -фенил-1-[4-[[[4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил]амино]фенил]-4-пиперидинацетат (температура на топене 151°C), означен като съединение No. 39 в следващата таблица F-1.

ПРИМЕР В.9

Разбърква се смес от междинно съединение (6) (0.023 mol) и Na₂CO₃ (0.023 mol) в DMF (150 ml). На капки се прибавя метилов α -бромо- α -фенилацетат (0.023 mol). Сместа се разбърква в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM. Органичният слой се отделя, промива се, изсушава

се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 11.4 g метилов α -фенил-4-[4-[[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил]амино]фенил]-1-пиперазинацетат, означен като съединение No. 40 в следващата таблица F-1.

ПРИМЕР В.10

Разбърква се смес от междинно съединение (8) (0.018 mol) и Na_2CO_3 (0.03 mol) в DMF (100 ml). На капки се прибавя метилов α -бромо- α -фенилацетат (0.025 mol). Сместа се разбърква в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM. Органичният слой се отделя, промива се, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, давайки 7.2 g метилфенил-4-[4-[[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил]амино]фенил]-1-пиперидинацетат (температура на топене 138°C), означен като съединение No. 41 в следващата таблица F-1.

ПРИМЕР В.11

Към разбърквана смес от междинно съединение (10) (0.07 mol) и Na_2CO_3 (13 g) в DMF (300 ml) на капки се прибавя метилов α -бромо- α -фенилацетат (0.1 mol). Сместа се разбърква в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в метанол. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 30.2 g метилов 4-[4-[[[1,1'-бифенил]-2-илкарбонил]амино]фенил]- α -фенил-1-пиперазинацетат (температура на топене 125°C), означен като съединение No. 52 в следващата таблица F-1.

ПРИМЕР В.12

а) Смес от съединение (40) (0.19 mol) в HCl (36%) (100 ml) се разбърква и загрява при кипене в продължение на пет часа, след което се разбърква една нощ при стайна температура. Утайката се отделя чрез филтруване и се разпръсква в 2-пропанол и отново се отделя се филтруване и се изсушава, давайки 5 g от междинното съединение α -фенил-4-[4-[[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]-карбонил]амино]фенил]пиперазиноцетна киселина монохидрохлорид.

б) Смес от междинното съединение, получено в етап (а) (0.00016 mol), PyBOP (0.00032 mol) и триетиламин (0.1 ml) в DCM (5 ml) се разбърква в продължение на 30 минути. Прибавя се етиламин (0.0005 mol) и реакционната смес се разбърква в продължение на една нощ при 40°C. Реакционната смес се охлажда. Прибавя се вода (2 ml) и сместа се разбърква в продължение на 15 минути, след което се филтрува през Extrelut™ и желаното съединение се изолира посредством течна хроматография с висока разрешаваща способност, давайки 0.046 g *N*-[4-[4-[2-(етиламино)-2-оксо-1-фенилетил]-1-пиперазинил]фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (температура на топене 123°C), означен като съединение No. 54 в следващата таблица F-1.

Съединенията, означени като No. 55 to No. 61 в следващата таблица F-1, се получават по подобен начин, като се използва същия експериментален метод и със заместване на етиламин с подходящия реактивен амин.

ПРИМЕР В.13

Смес от α -фенил-4-[4-[[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил]амино]-фенил]-1-пиперазиноцетна киселина монохидрохлорид (0.011 mol) в сярна киселина (10 ml) и пропанол (150 ml) се разбърква и загрява при кипене в продължение на една

нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM и се промива с разтвор на Na_2CO_3 . Органичният слой се отделя, промива се, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпръсква в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 2.6 g пропил-фенил-4-[4-[[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил]амино]фенил]-1-пиперазинацетат (температура на топене 151°C), означен като съединение No. 62 в следващата таблица F-1.

ПРИМЕР В.14

Смес от междинно съединение (6) (0.017 mol) и етилов 2-фенилакрилат (0.017 mol) в DMF (100 ml) се разбърква в продължение на два дни. Прибавя се Na_2CO_3 (1 g). Сместа се разбърква два дни. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM. Органичният слой се отделя, промива се, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпръсква в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 10.6 g етилфенил-4-[4-[[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]-карбонил]амино]фенил]-1-пиперазинпропаноат (температура на топене 195°C), означен като съединение No. 81 в следващата таблица F-1.

ПРИМЕР В.15

а) Смес от съединение No. 81 (0.016 mol) в HCl (36%) (100 ml) се разбърква и загрява при кипене в продължение на осем часа, след което се охлажда и филтрува. Остатъкът се разпръсква в 2-пропанол. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава. Част (0.2 g) от тази фракция се пречиства посредством течна хроматография с висока разрешаваща способност върху RP-18, елуент: $(\text{NH}_4\text{OAc}$ 0.5%/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN 75/25/0, 0/50/50 и 75/25/0; колона:

Нурегрег 8 μm). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 0.12 g от междинното съединение
 съединение 2-фенил-4-[4-[[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]-карбонил]амино]фенил]-1-пиперазинпропанова киселина
 (температура на топене 202°C).

b) Смес от междинното съединение, получено в етап (a) (0.00016 mol), PyBOP (0.00032 mol) и триетиламин (0.1 ml) в DCM (5 ml) се разбърква в продължение на 30 минути. Прибавя се пропиламин (0.0004 mol) и реакционната смес се разбърква една нощ при 40°C. Реакционната смес се охлажда и се промива с вода (2 ml), след което се филтрува през Extrelut™ и разтворителят в екстрактите се изпарява. Желаното съединение се изолира посредством течна хроматография с висока разрешаваща способност върху Нурегрег RP-C18 BDS (100 g, 100 Å, 8 μm ; елуент: [(0.5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10)]/CH₃OH/CH₃CN (0 минути) 75/25/0, (10 минути) 0/50/50, (16 минути) 0/0/100, (18.10-20.00 минути) 75/25/0). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, давайки *N*-[4-[4-[3-оксо-2-фенил-3-(пропиламино)пропил]-1-пиперазинил]фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид, означен като съединение No. 63 в следващата таблица F-1.

Съединенията, означени като No. 64 до No. 67 в следващата таблица F-1, се получават по подобен начин, като се използва същия експериментален метод и със заместване на пропиламин с подходящия реактивен амин.

ПРИМЕР В.16

a) Смес от съединение No. 41 (0.012 mol) в HCl (36%) (100 ml) се разбърква и загрява при кипене в продължение на шест часа, след което се разбърква една нощ при стайна температура. Утайката се отделя чрез филтруване и се разпрашава с 2-пропанол. Утайката се

отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки 6.2 g от междинното съединение α -фенил-4-[4-[[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил]амино]фенил]-1-пиперидиноцетна киселина монохидрохлорид.

b) Смес от междинното съединение, получено в етап (a) (0.00017 mol), PyBOP (0.3 g) и триетиламин (0.1 ml) в DCM (5 ml) се разбърква в продължение на 30 минути. Прибавя се етиламин (0.00017 mol). Реакционната смес се разбърква една нощ при 40°C, след което се охлажда и се прибавя вода (2 ml). Сместа се разбърква един час, след което се филтрува през Extrelut™ и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент: CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10). Фракциите от продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 0.010 g N-[4-[1-[2-(етиламино)-2-оксо-1-фенилетил]-4-пиперидинил]фенил]-4'-(трифлуорометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид, означен като съединение No. 69 в следващата таблица F-1.

Съединенията, означени като No. 70 до No. 80 в следващата таблица F-1, се получават по подобен начин, като се използва същия експериментален метод и със заместване на етиламина с подходящия реактивен амин.

ПРИМЕР В.17

Смолата от Пример А.23 (0.000045 mol) се промива двукратно с диоксан. Прибавя се 1,4-диоксан (1 ml). Прибавя се 2,4-дифлуорофенилборна киселина (0.0004 mol) в 1,4-диоксан (1 ml). Прибавя се КОН (2 M) (0.25 ml). Сместа се разклаща в продължение на 30 минути в атмосфера на аргон. Прибавя се PdCl₂(PPh₃)₂ (0.00001 mol) в NMP (0.250 ml). Сместа се разбърква в продължение на 90 минути при 98°C. Отново се прибавя PdCl₂(PPh₃)₂ и реакционната смес се затопля в продължение на 90 минути при 98°C. Сместа се

оставя да се охлади до стайна температура, след което се филтрува и остатъкът на филтъра се промива трикратно с диоксан, три пъти с вода и три пъти с метанол, след което три пъти с DCM, последван от метанол и накрая три пъти с DCM. Прибавя се F (4 ml). Сместа се разклаща в продължение на 30 минути, филтрува се, промива се с TFA/DCM/TIS (2 ml, 5/93/2) и DCM (2 ml) и филтратите се изсушават чрез продухване със струя от азот. Остатъкът се пречиства посредством течна хроматография с висока разрешаваща способност върху Purospher Star RP-18 (20 g, 5 μ m; елуент: ((0.5% NH_4OAc в H_2O)/ CH_3CN 90/10)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0 минути) 75/25/0, (10.00 минути) 0/50/50, (16.00 минути) 0/0/100, (18.10-20 минути) 75/25/0). Желаните фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водният концентрат се екстрахира с CH_2Cl_2 /разтвор на Na_2CO_3 . Екстрактът се пречиства през ExtrelutTM и органичната фаза се изсушава чрез продухване със струя от азот. Остатъкът се изсушава под вакуум при 60°C, давайки 0.008 g 2',4'-дифлуоро-N-[4-[4-[2-оксо-1-фенил-2-(пропиламино)етил]-1-пиперидинил]фенил]-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид, означен като съединение No. 84 в следващата таблица F-1.

Съединението, означено като No. 68 в следващата таблица F-1, се получава по подобен начин, като се използва същия експериментален метод.

ПРИМЕР В.18

Смолата от Пример А.19 (0.0001 mol) се промива три пъти с диоксан. Прибавя се 1,4-диоксан (3 ml). Прибавя се 2-метилфенилборна киселина (0.0008 mol) в диоксан (1 ml). Прибавя се KOH (2 M) (0.8 ml). Сместа се разклаща в продължение на 30 минути в атмосфера на аргон. Прибавя се $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.00002 mol) в NMP (0.5 ml). Сместа се разклаща в продължение на два часа при 96°C. Отново се прибавя $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ в 0.5 ml NMP и сместа се затопля в

продължение на два часа при 96°C. Остава се да се охлади до стайна температура, след което се филтрува и остатъкът на филтъра се промива три пъти с DMF, три пъти с H₂O, три пъти с DMF, три пъти с метанол, три пъти с DCM, три пъти с метанол и три пъти с метанол. Прибавя се смес от TFA/DCM/TIS (4 ml). Сместа се разклаща в продължение на 60 минути при стайна температура, филтрува се, промива се със смес от TFA/DCM/TIS (2 ml) и DCM (2 ml) и филтратите се изсушават чрез продухване със струя от азот. Остатъкът се пречиства посредством течна хроматография с висока разрешаваща способност върху Purospher Star RP-18 (20 g, 5 µm; елуент: ((0.5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN (0 минути) 75/25/0, (10.00 минути) 0/50/50, (16.00 минути) 0/0/100, (18.10-20 минути) 75/25/0), давайки 0.004 g *N*-[4-[4-[2-(етиламино)-2-оксо-1-фенилетил]-1-пиперидинил]фенил]-2'-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид, означен като съединение No. 85 в следващата таблица F-1.

Съединенията, означени като No. 86 до No. 96 в следващата таблица F-1, се получават по подобен начин, като се използва същия експериментален метод.

ПРИМЕР В.19

През смес от смолата от Пример А.23 (0.0001 mol) и 3,5-дихлоробензенборна киселина (0.0008 mol) в K₂CO₃ (2M в H₂O) (0.0008 mol) и 1,4-диоксан (5 ml) в продължение на 5 минути се пропуска аргонов газ. Прибавя се паладий(II) ацетат (0.00001 mol) в диоксан (0.5 ml) и реакционната смес се затопля и разклаща в продължение на шестнадесет часа при 97°C, след което се охлажда, филтрува се, промива се с DMF (три пъти), с вода (три пъти), с DMF (три пъти) и след това три пъти първо с метанол и след него с DCM. Прибавя се смес от TFA/DCM/TIS (4 ml, 5/93/2) и сместа се разклаща в продължение на един час, след което се филтрува. Прибавя се смес

от TFA/DCM/TIS (2 ml, 5/93/2). Сместа се разклаща в продължение на 10 минути, след което се филтрува, промива се с DCM (3 ml) и филтратът се изсушава чрез обдухване с азот при 50°C. Остатъкът се пречиства чрез HPLC върху Purospher Star RP-18-e (20 g, 5 µm; елуент: ((0.5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN (0 минути) 75/25/0, (10.00 минути) 0/50/50, (16.00 минути) 0/0/100, (18.10-20 минути) 75/25/0). Желаните фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водният концентрат се екстрахира с CH₂Cl₂/воден разтвор на K₂CO₃. Екстрактът се пречиства през Extrelut™ и органичната фаза се изсушава чрез продухване със струя от азот. Остатъкът се изсушава под вакуум при 60°C, давайки 0.008 g 3',5'-дихлоро-*N*-[4-[4-[2-оксо-1-фенил-2-(пропиламино)етил]-1-пиперидинил]фенил]-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид, означен като съединение No. 97 в следващата таблица F-1.

Съединенията, означени като No. 42 до 51, 53, 82, 83 и 98 до 118 в следващата таблица F-1, се получават по подобен начин, като се използва същия експериментален метод.

ПРИМЕР В.20

а) Суспензия от 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0.086 g, 0.00014 mol) в NMP (1 ml) се прибавя към смолата от Пример А.38 (0.2 g, 0.00014 mol) и натриев трет-бутоксид (0.242 g, 0.00252 mol). Прибавя се хомопиперазин (0.126 g, 0.0021 mol) в NMP (2 ml) и сместа се разбърква под аргон. Прибавя се трис(добензилиден-ацетон) дипаладий (0.026 g, 0.000028 mol) в NMP (1 ml) и реакционната смес се разклаща в продължение на 19 часа при 105°C. Сместа се охлажда, филтрува се и остатъкът на филтъра се промива с DMF, с вода, с DMF (три пъти), с H₂O (три пъти), с DMF (три пъти), с CH₃OH (три пъти), с CH₂Cl₂ (три пъти), с CH₃OH (три пъти) и с NMP (два пъти). Прибавя се NMP (3 ml).

b) Метил-бромобензилацетат (0.16 g, 0.0007 mol) в NMP (1 ml) се прибавя към продукта, получен в етап (а). Прибавя се DIPEA (0.3 ml) и сместа се разклаща в продължение на 18 часа при стайна температура. Сместа се филтрува, промива се с DMF и вода и след това с DMF (три пъти), с вода (три пъти), с DMF (три пъти), с метанол (три пъти), с DCM (три пъти), с метанол (три пъти) и с DCM (три пъти). Прибавя се TFA/TIS/CH₂Cl₂ (49/2/49) (4 ml) и сместа се разклаща в продължение на един час при стайна температура. Сместа се филтрува и се прибавя още TFA/TIS/CH₂Cl₂ (49/2/49) (1.5 ml). Сместа се разклаща в продължение на 15 минути, филтрува се и се промива с DCM (2 ml), след което филтратите се изсушават чрез продухване с азот. Остатъкът се пречиства посредством течна хроматография с висока разрешаваща способност върху Purospher Star RP-18 (20 g, 5 µm; елуент: ((0.5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH (0 минути) 75/25/0, (10.00 минути) 0/50/50, (16.00 минути) 0/0/100, (18.10-20 минути) 75/25/0). Желаните фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водният концентрат се третира с воден разтвор на натриев карбонат, след което се екстрахира с DCM. Екстрактът се отделя през Extrelut™ и филтратите се изсушават чрез продухване с азот при 50°C, давайки 0.021 g от съединението, означено като съединение 119 в следващата таблица F-1.

Съединенията, означени като No. 120 до No. 128 в следващата таблица F-1, се получават по подобен начин, като се използва същия експериментален метод.

ПРИМЕР В.21

Смес от междинно съединение (17) (0.019 mol) и Na₂CO₃ (0.019 mol) в DMF (125 ml) се разбърква при стайна температура. Прибавя се на капки метилов α-бromo-α-фенилацетат (0.01907 mol). Сместа се разбърква в продължение на 3 часа. Разтворителят се изпарява.

Остатъкът се смесва с вода и DCM. Отделеният органичен слой се изсушава, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0; 99.5/0.5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получава остатък, който се разделя на неговите енантиомери посредством течна хроматография с висока разрешаваща способност върху Chiralpak AD (елуент: хексан/етанол 70/30). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, давайки след прекристализация в 2-пропанол съединение (229), температура на топене 158°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.86^\circ$ ($c = 24.95 \text{ mg/5 ml}$ в CH_3OH); и съединение (230), температура на топене 160°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.69^\circ$ ($c = 24.95 \text{ mg/5 ml}$ в CH_3OH).

ПРИМЕР В.22

Метил α -бромо- α -фенилацетат (0.0010 mol) в NMP (1 ml) се прибавя към смола (IX-a) (0.0002 mol) в NMP (3 ml). Прибавя се *N,N*-диизопропилетиламин (0.0023 mol) и реакционната смес се разклаща в продължение на 48 часа при стайна температура, след което се филтрува и остатъкът на филтъра се промива с DMF (3 пъти), с вода (3 пъти), с DMF (3 пъти), с метанол (3 пъти), с DCM (3 пъти), с метанол (3 пъти) и с DCM (3 пъти). Прибавя се смес от TFA/TIS/ CH_2Cl_2 (49/2/49) (4 ml). Реакционната смес се разклаща в продължение на 2 часа при стайна температура, след което се филтрува и отново се прибавя смес от TFA/TIS/ CH_2Cl_2 (49/2/49) (4 ml). Реакционната смес се разклаща още 15 минути, филтрува се и филтратите се изсушават чрез продухване с азот. Остатъкът се пречиства посредством течна хроматография с висока разрешаваща способност върху Purospher Star RP-18 (20 g, 5 μm ; елуент: ((0.5% NH_4OAc в H_2O)/ CH_3CN 90/10)/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ (0 минути) 75/25/0, (10.00 минути) 0/50/50, (16.00 минути) 0/0/100, (18.10-20 минути)

75/25/0). Желаните фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водният концентрат се третира с воден разтвор на натриев карбонат, след което се екстрахира с DCM. Екстрактът се отделя през Extrelut™ и филтратите се изсушават чрез продухване с азот при 50°C, давайки съединение (184) от следващата таблица F-1.

ПРИМЕР В.23

Към разбърквана под азот при -20°C смес от α -фенил-4-[4-[[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил] амино]фенил]-1-пиперидиноцетна киселина монохидрохлорид (както е получена в Пример В.16.а) (0.000084 mol) в DCM (4 ml) и *N,N*-диизопропилетиламин (0.00010 mol) се прибавя диметилалилалкохол (0.00017 mol) и сместа се разбърква в продължение на 10 минути. Прибавя се 1-[бис (диметиламино)метилен]тетрафлуороборат(1-)-1*H*-бензотриазол 3-оксид (ТВТУ) (0.00013 mol) и реакционната смес се разбърква в продължение на 30 минути при -20 C. Сместа се оставя да се затопли постепенно до стайна температура и се разбърква в продължение на 75 часа при стайна температура. Реакционната смес се промива с вода (1 ml), след което се филтрува през Extrelut™ и остатъкът на филтъра се промива три пъти с 3 ml DCM. Филтратът се изпарява и остатъкът се пречиства посредством HPLC (колона Waters, с Xterra MS C18; елуент: [(0.5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10)]/CH₃OH/ CH₃CN (0 минути) 75/25/0, (10 минути) 0/50/50, (16 минути) 0/0/100, (18.10-20.00 минути) 75/25/0). Получените фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водните концентрати се разделят между DCM и воден разтвор на Na₂CO₃. Смесените органични слоеве се отделят, изсушават се, филтруват се и филтратът се изсушава чрез обдухване с азот при 50°C. Остатъкът се изсушава (вакуум, 60°C), давайки съединение (220).

ПРИМЕР В.24

N,N-диизопропилетиламин (0.0010 mol) се прибавя към смес от

α -фенил-4[4-[[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил]-амино]фенил]-1-пиперидиноцетна киселина монохидрохлорид (както е получена в Пример В.16.а) (0.000084 mol) в DCM (4 ml). Прибавят се етанол (0.00017 mol) и 1-[бис(диметиламино)метилен]-тетрафлуороборат(1-)-1*H*-бензотриазол 3-оксид (ТВТУ) (0.00013 mol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 75 часа при стайна температура. Прибавя се вода (1 ml). Сместа се разбърква в продължение на 30 минути, след което се филтрува през Extrelut™, промива се 3 пъти с DCM (всеки път 3 ml) и филтратът се изпарява. Остатъкът се разтваря в DCM, промива се с 1 ml 1N HCl, филтрува се през Extrelut™ и филтратът се промива с наситен воден разтвор на NaHCO₃ (1 ml). Тази смес се филтрува през Extrelut™. Филтратът се събира и остатъкът на филтъра се промива с DCM (2 x 4 ml). Филтратът се изпарява. Всеки остатък се пречиства посредством HPLC (Колона Waters, с Xterra MS C18; елуент: [(0.5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10)]/CH₃OH/CH₃CN (0 минути) 75/25/0, (10 минути) 0/50/50, (16 минути) 0/0/100, (18.10-20.00 минути) 75/25/0). Получените фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водните концентрати се разделят между DCM и воден разтвор на Na₂CO₃. Смесените органични слоеве се отделят, изсушават се, филтруват се и филтратът се изсушава с обдухване под азот при 50°C. Остатъкът се изсушава (вакуум, 60°C), давайки съединение (222).

ПРИМЕР В.25

а) Смес от съединение (39) (0.0014 mol) в концентрирана HCl (25 ml) и диоксан (20 ml) се разбърква и загрява при кипене в продължение на 4 часа, охлажда се и се излива във вода. Сместа се екстрахира с DCM. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разпрашава в DIPE. Утайката се отделя чрез филтруване и се изсушава, давайки

0.48 g α -фенил-1[4-[[[4'-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-2-ил]

карбонил]амино]фенил]-4-пиперидиноцетна киселина (междинно съединение 26) (температура на топене 196°C).

b) Етилбромид (1.2 екв., 0.00010 mol) се прибавя към смес от междинно съединение (26) (0.000084 mol) в DMF (5 ml) и Cs₂CO₃ (0.00018 mol) и реакционната смес се разбърква в продължение на 3 часа при 70°C. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разделя между вода и DCM. Разтворителят от екстрактите се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством HPLC (Колона Waters, с Xterra MS C18; елуент: [(0.5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10)]/CH₃CN (0 минути) 85/15, (10 минути) 10/90, (16 минути) 0/100, (18.10-20.00 минути) 85/15). Получените фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водните концентрати се екстрахират и разтворителят в екстрактите се изпарява, давайки съединение (243).

ПРИМЕР В.26

Ацетилхлорид (0.0007 mol) се прибавя към смола (XI) (0.00011 mol) в DCM (4 ml). Прибавя се *N,N*-диметил-4-пиридинамин (0.00011 mol). Прибавя се *N,N*-диизопропилетиламин (0.0011 mol) и реакционната смес се разклаца в продължение на една нощ при стайна температура. Сместа се филтрува и остатъкът на филтъра се промива с DCM, с метанол, с DCM, с метанол, с CHDCM₂Cl₂, с метанол и с DCM. Прибавя се TFA/TIS/CH₂Cl₂ (49/2/49) (4 ml) и сместа се разклаца в продължение на 2 часа при стайна температура. Филтрува се, прибавя се още TFA/TIS/CH₂Cl₂ (49/2/49) (2 ml) и сместа се разклаца 15 минути, след което се филтрува и остатъкът на филтъра се промива с DCM (2 ml). Филтратите се изсушават чрез продухване с азот. Остатъкът се пречиства посредством HPLC върху Purospher Star RP-18 (20 g, 5 μm; елуент: ((0.5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN (0 минути) 75/25/0, (10.00 минути) 0/50/50, (16.00 минути) 0/0/100, (18.10-20 минути) 75/25/0). Желаните

фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водният концентрат се екстрахира и разтворителят от екстрактите се изпарява, давайки 0.001 g съединение (253).

ПРИМЕР В.27

Към смола (XII) (0.0002 mol) в DCM (4 ml) се прибавя метанол (0.5 ml). Прибавя се *N,N*-диметил-4-пиридинамин (0.0002 mol). Прибавя се DIPEA (0.002 mol) и реакционната смес се разклаща в продължение на 18 часа при стайна температура. Сместа се филтрува и остатъкът на филтъра се промива с DCM (3 x), метанол (3 x), DCM (3 x), метанол (3 x), DCM (3 x), метанол (3 x), DCM (3 x). Прибавя се TFA/TIS/CH₂Cl₂ (49/2/49) (4 ml) и сместа се разклаща в продължение на 2 часа при стайна температура. Сместа се филтрува, прибавя се още TFA/TIS/CH₂Cl₂ (49/2/49) (2 ml) и се разклаща 15 минути, след което се филтрува и остатъкът на филтъра се промива с DCM (2 ml). Филтратите се изсушават чрез продухване с азот. Остатъкът се пречиства посредством HPLC върху Purospher Star RP-18 (20 g, 5 μm; елуент: ((0.5% NH₄OAc в H₂O)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN (0 минути) 75/25/0, (10.00 минути) 0/50/50, (16.00 минути) 0/0/100, (18.10-20 минути) 75/25/0). Желаните фракции се събират и органичният разтворител се изпарява. Водният концентрат се екстрахира и разтворителят от екстрактите се изпарява, давайки 0.002 g съединение (251).

ПРИМЕР В.28

Смес от междинно съединение (31) (0.0006 mol), етиламин хидрохлорид (0.0015 mol), EDCI (0.0007 mol), НОВТ (0.0007 mol) и триетиламин (0.0015 mol) в DCM (10 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Прибавя се вода. Сместа се екстрахира с DCM. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография върху кромасил (елуент: DCM).

Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, давайки 0.034 g съединение (276).

ПРИМЕР В.29

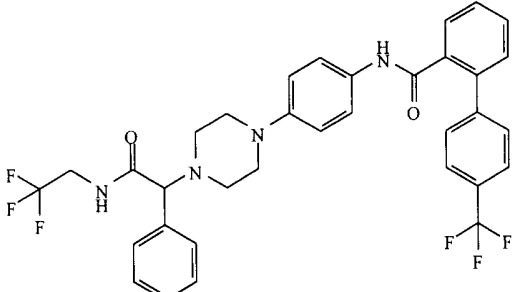
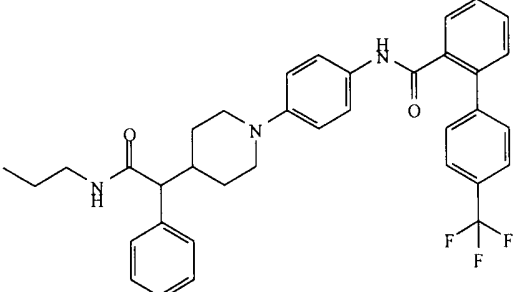
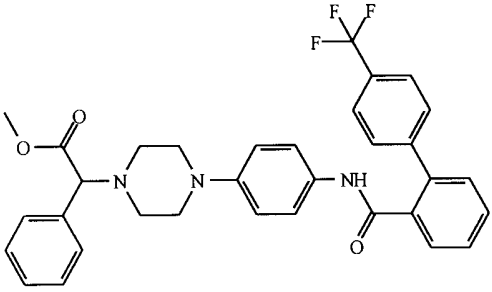
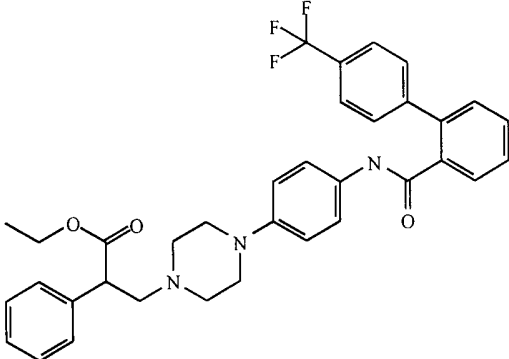
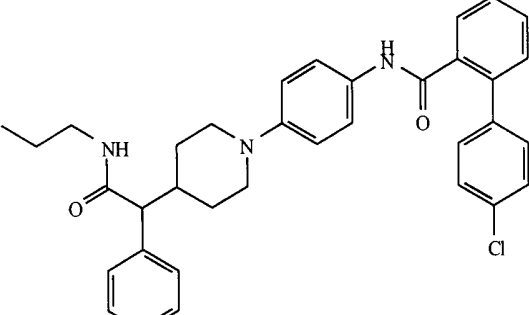
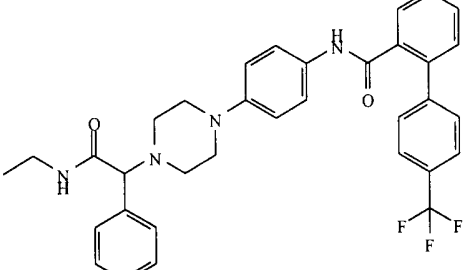
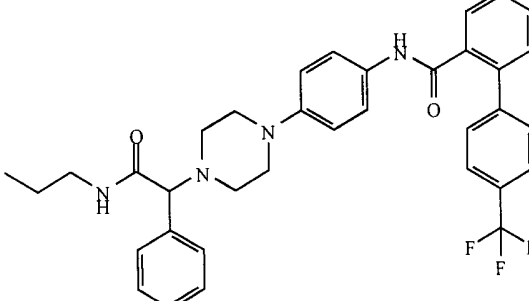
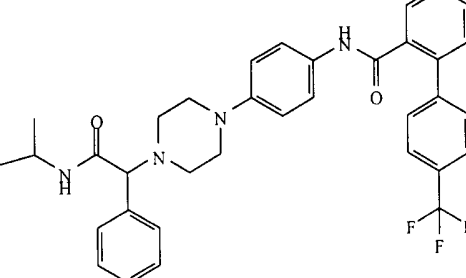
Смес от междинно съединение (29) (0.0045 mol), 3-тиенилборна киселина (0.036 mol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.0009 mol) и Na_2CO_3 (0.072 mol) в диоксан (50 ml) се разбърква и загрява при кипене в продължение на 30 минути. Прибавя се вода. Сместа се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент: DCM/етилацетат 90/10). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, давайки съединение (267) (температура на топене 150°C).

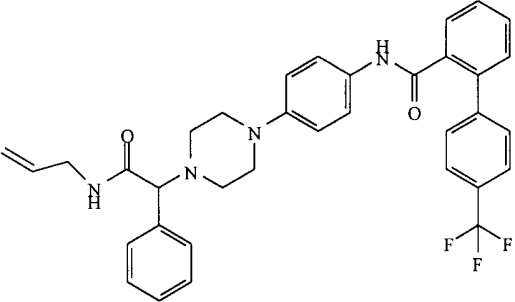
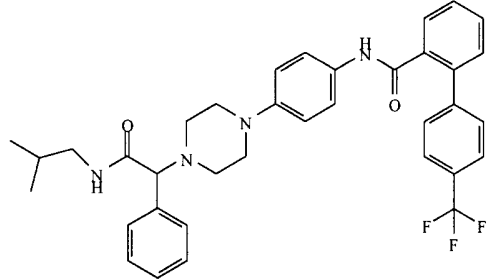
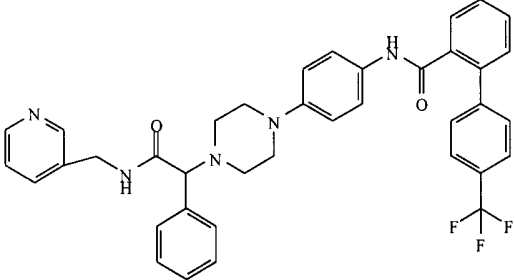
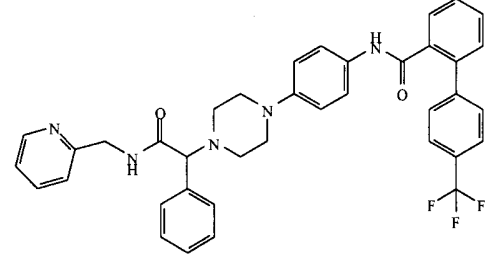
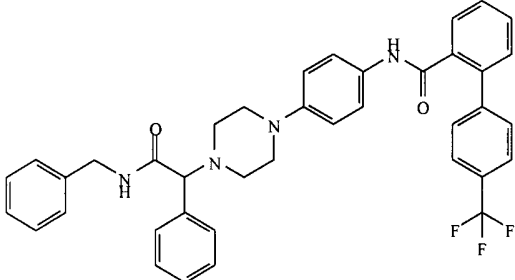
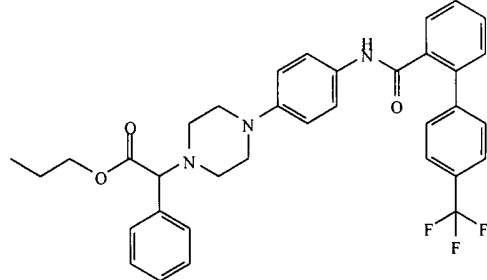
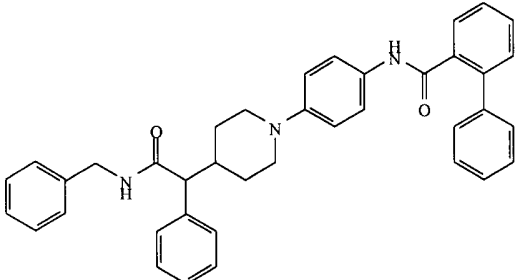
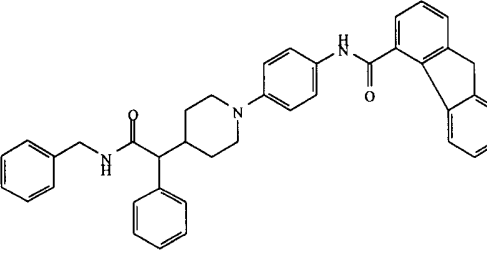
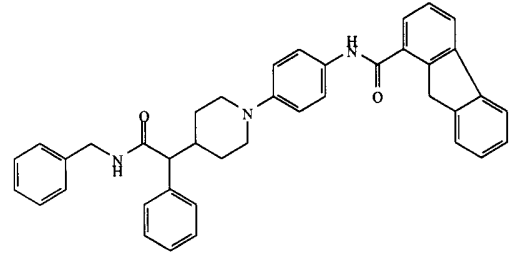
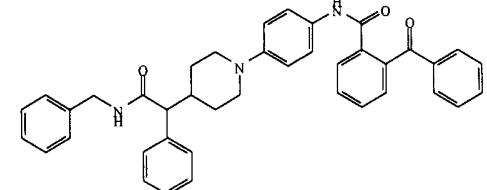
ПРИМЕР В.30

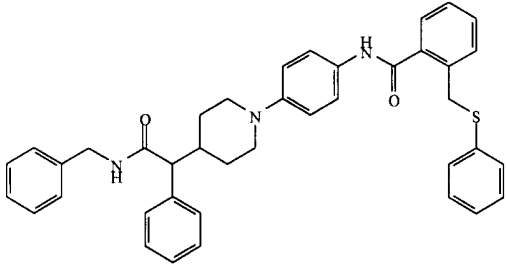
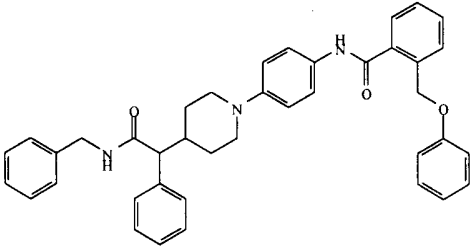
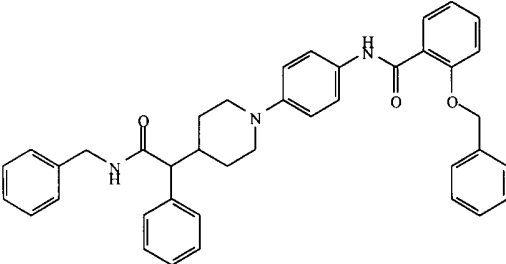
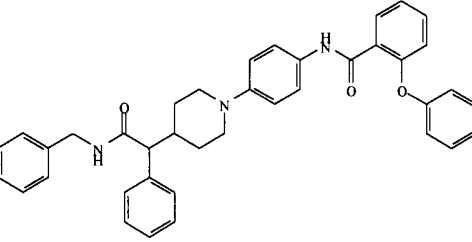
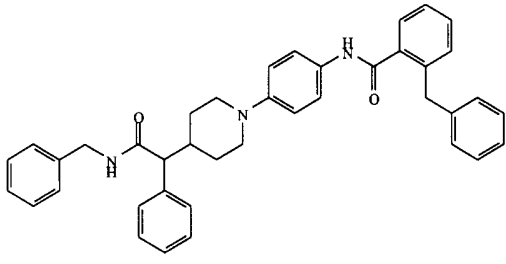
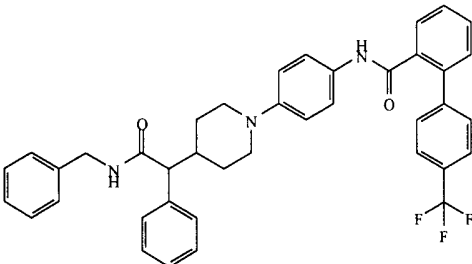
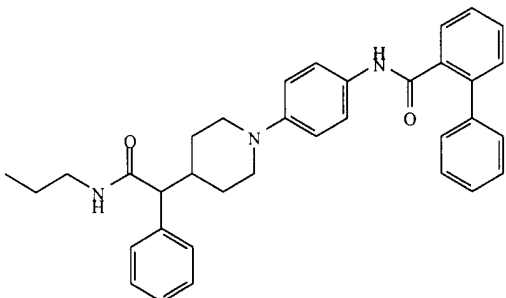
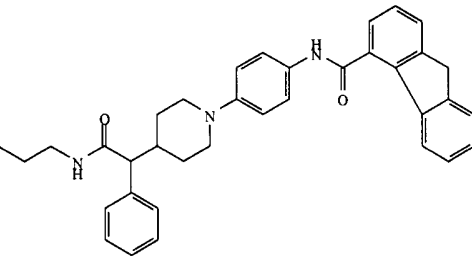
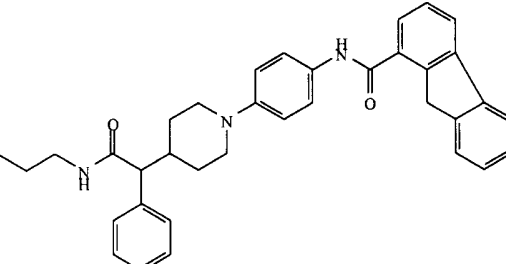
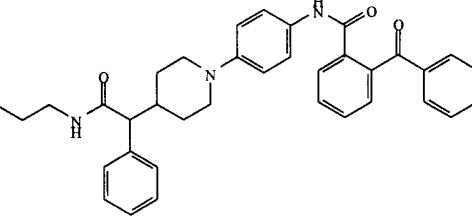
Смес от междинно съединение (29) (0.0025 mol), 3-пиридинилборна киселина (0.02 mol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.005 mol) и Na_2CO_3 (0.04 mol) в диоксан (30 ml) се разбърква и загрява при кипене в продължение на 3 часа. Прибавя се вода. Сместа се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография върху силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1), давайки съединение (270) (температура на топене 194°C).

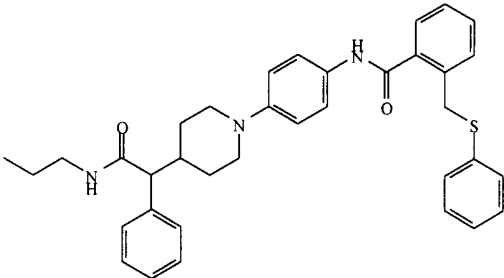
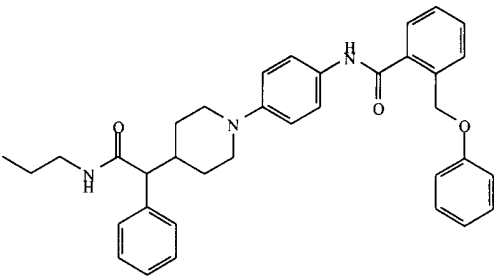
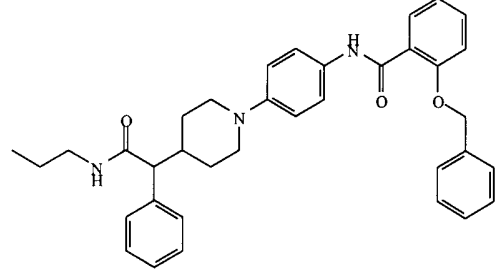
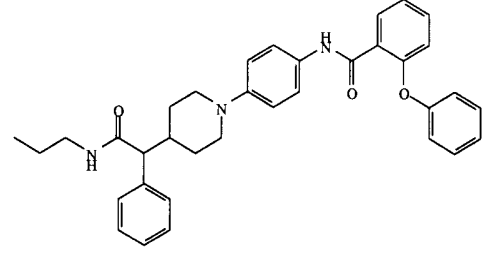
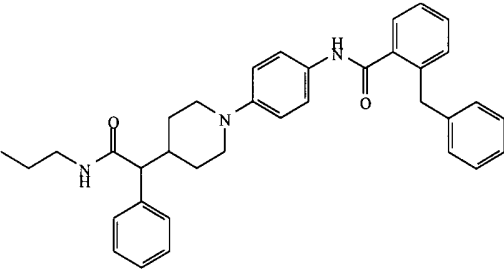
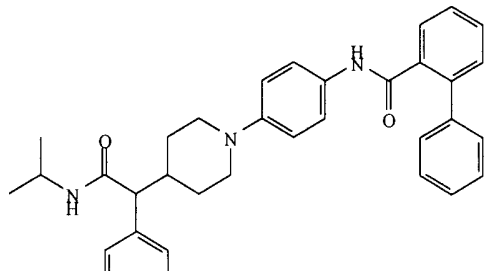
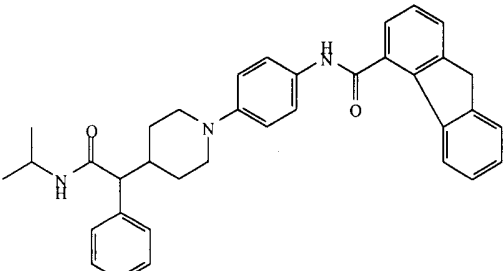
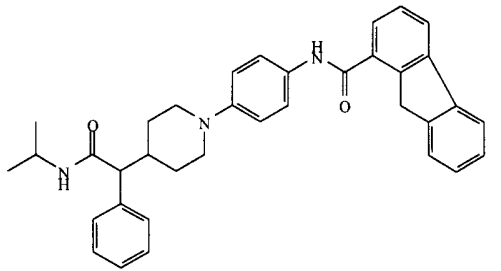
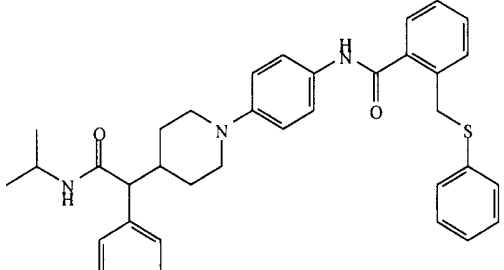
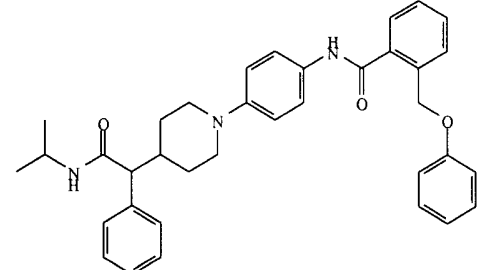
Таблица F-1 представя списък на полиарилкарбоксамидните съединения от настоящето изобретение заедно с техните подробни формули, които съединения са получени съгласно един от горните Примери В.1 до В.20. В тази таблица съкращението " $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ " означава трифлуороацетатната сол, " $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ " означава 2-пропанолатната сол и " CH_4O " означава метанолатната сол на споменатото съединение.

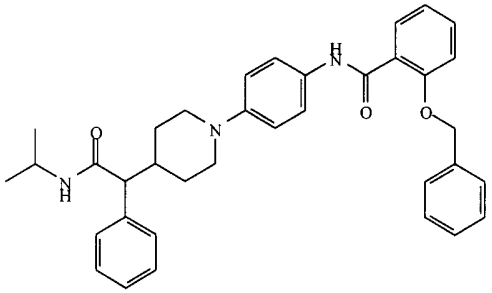
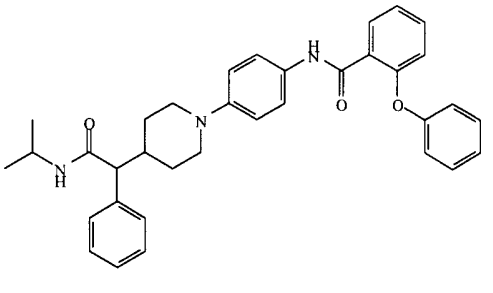
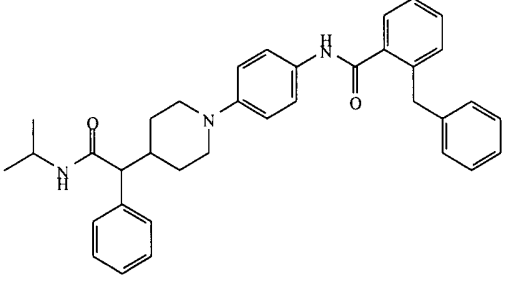
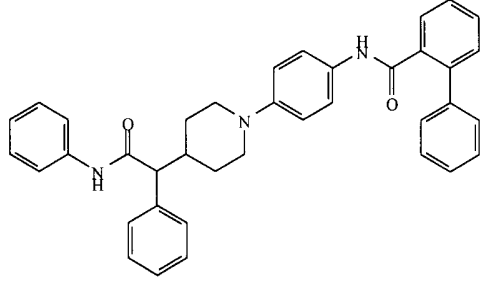
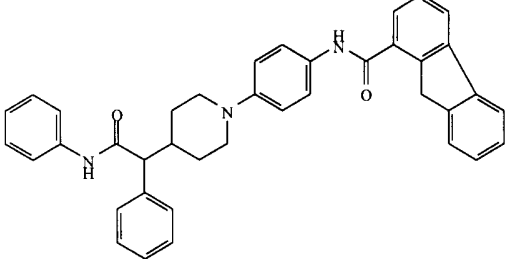
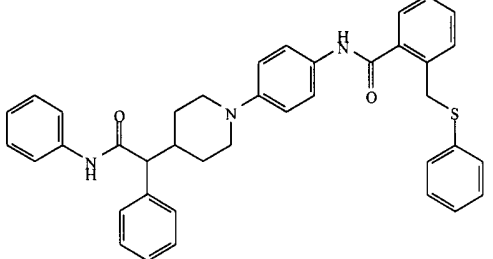
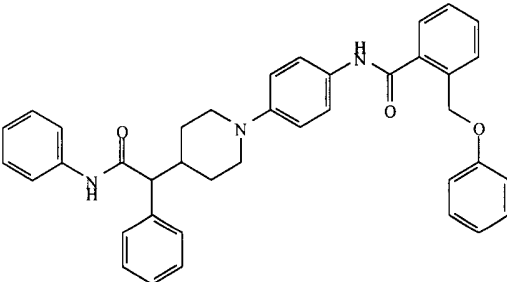
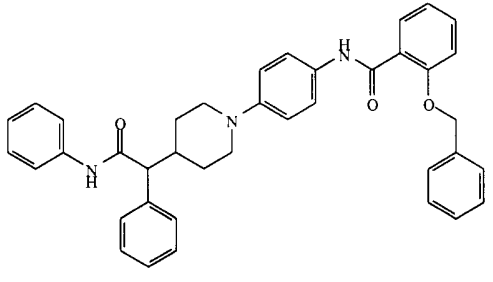
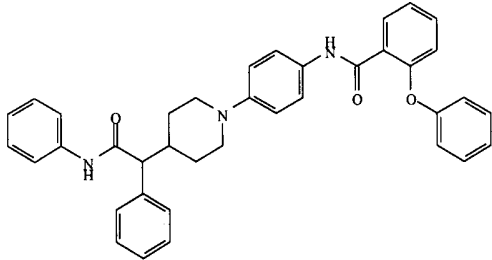
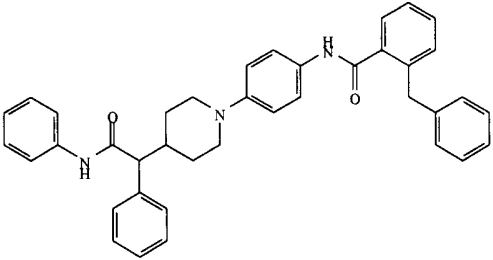
Таблица F-1

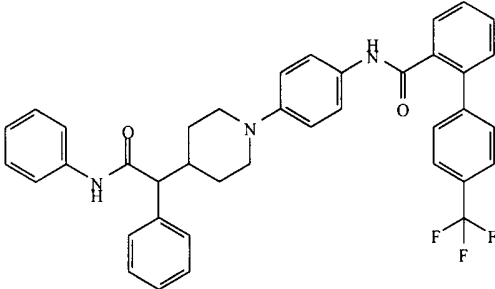
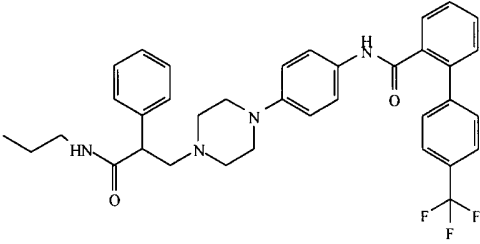
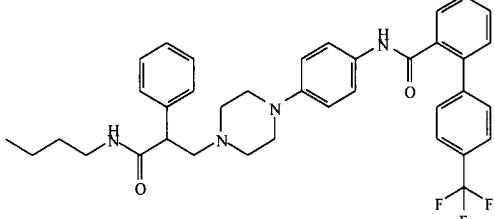
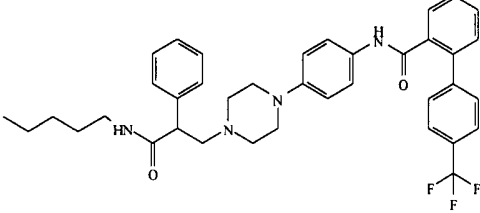
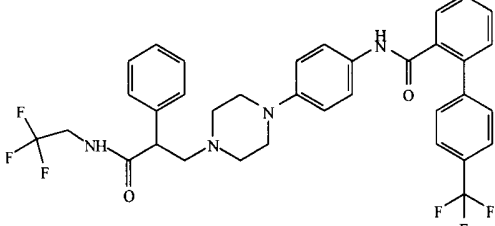
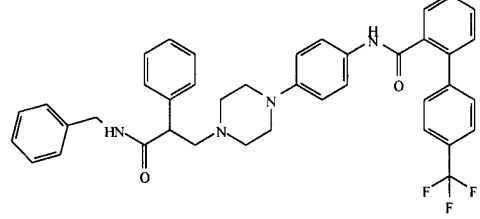
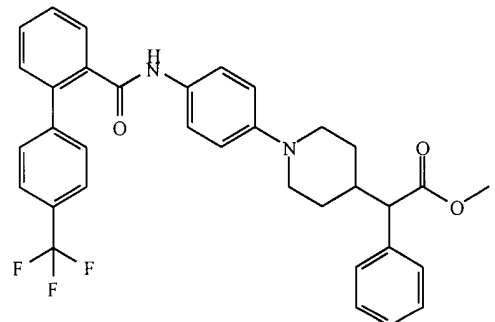
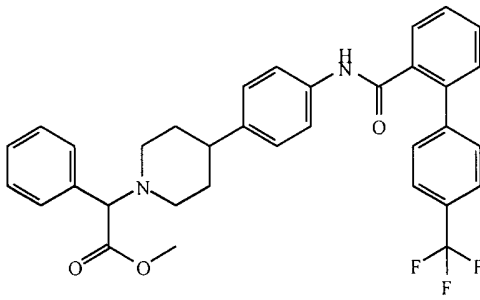
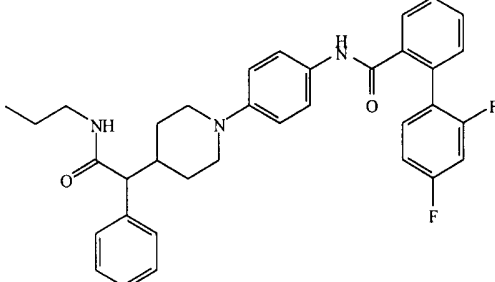
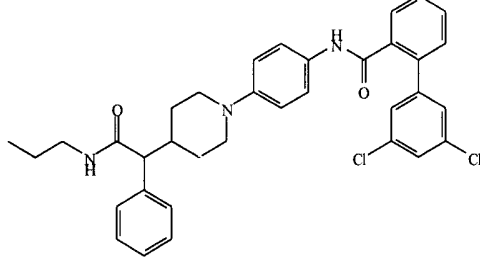
	
Съединение № 1; Пр. В.1; т.т. 208°C	Съединение № 38; Пр. В.7; $C_2HF_3O_2$
	
Съединение № 40; Пр. В.9; т.т. 143°C	Съединение № 81; Пр. В.14; т.т. 195°C
	
Съединение № 68; Пр. В.17	Съединение № 54; Пр. В.12; т.т. 123°C
	
Съединение № 55; Пр. В.12	Съединение № 56; Пр. В.12

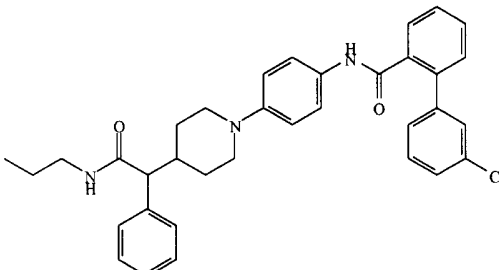
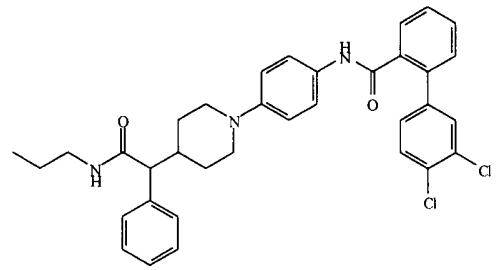
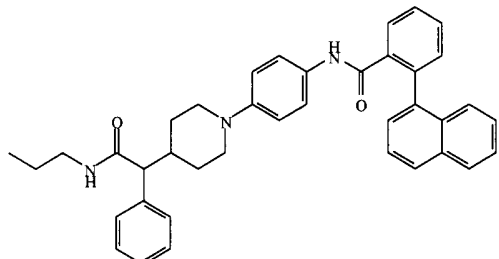
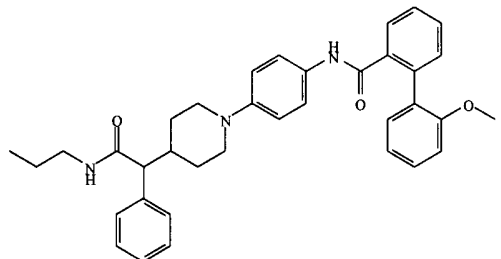
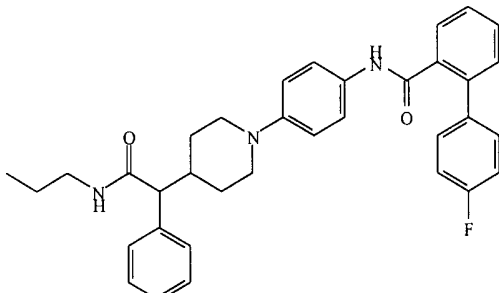
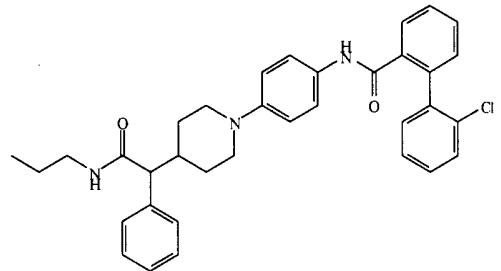
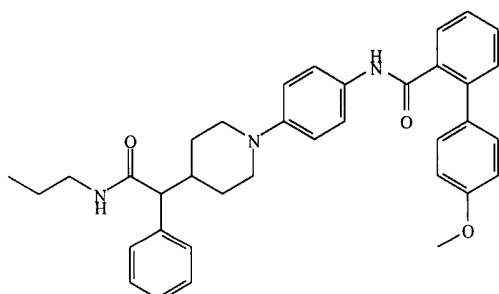
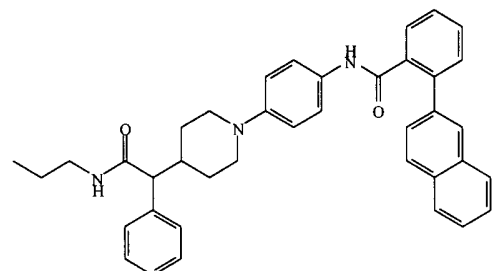
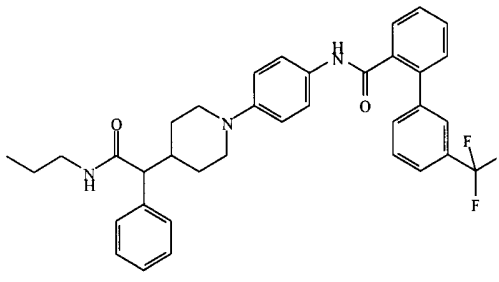
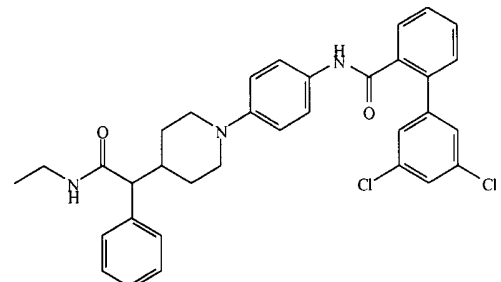
	
<p>Съединение № 57; Пр. В.12</p>	<p>Съединение № 58; Пр. В.12</p>
	
<p>Съединение № 59; Пр. В.12</p>	<p>Съединение № 60; Пр. В.12</p>
	
<p>Съединение № 61; Пр. В.12; т.т. 142°C</p>	<p>Съединение № 62; Пр. В.13; т.т. 151°C</p>
	
<p>Съединение № 3; Пр. В.2</p>	<p>Съединение № 2; Пр. В.2</p>
	
<p>Съединение № 4; Пр. В.2</p>	<p>Съединение № 5; Пр. В.2</p>

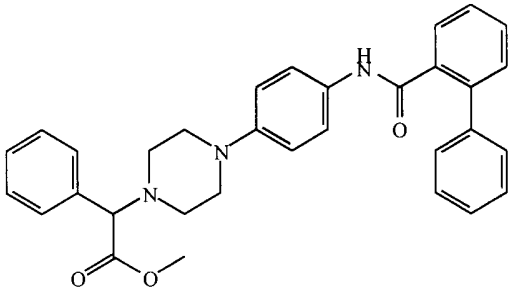
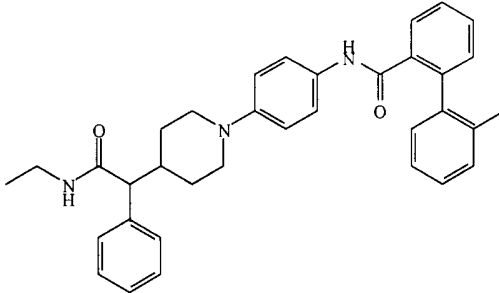
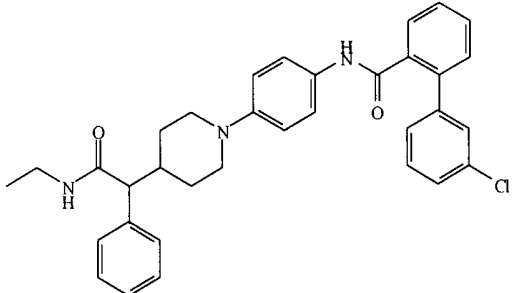
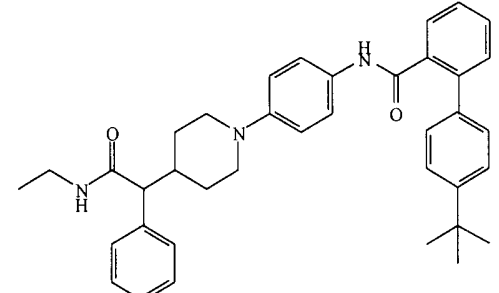
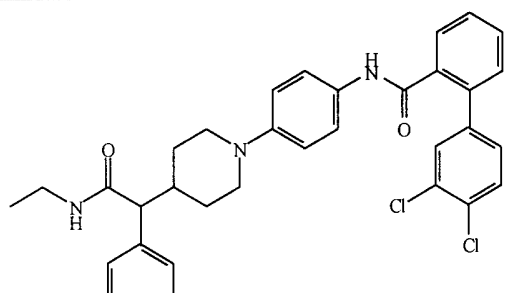
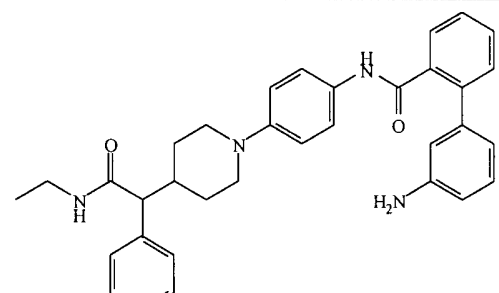
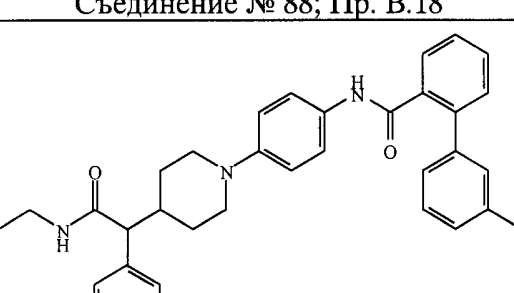
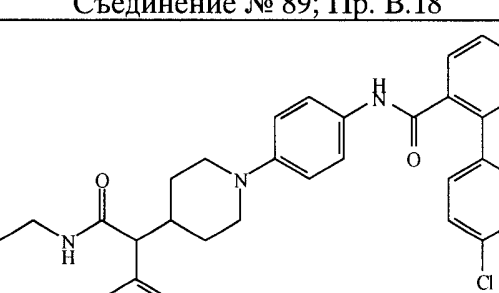
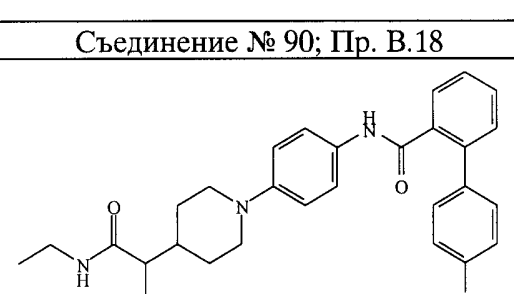
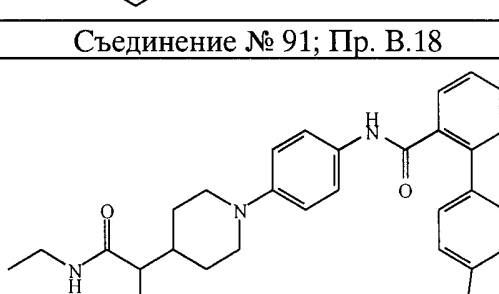
	
<p>Съединение № 6; Пр. В.2</p>	<p>Съединение № 7; Пр. В.2</p>
	
<p>Съединение № 8; Пр. В.2</p>	<p>Съединение № 9; Пр. В.2</p>
	
<p>Съединение № 10; Пр. В.2</p>	<p>Съединение № 11; Пр. В.2; т.т. 218°C</p>
	
<p>Съединение № 13; Пр. В.3</p>	<p>Съединение № 12; Пр. В.3</p>
	
<p>Съединение № 14; Пр. В.3</p>	<p>Съединение № 15; Пр. В.3</p>

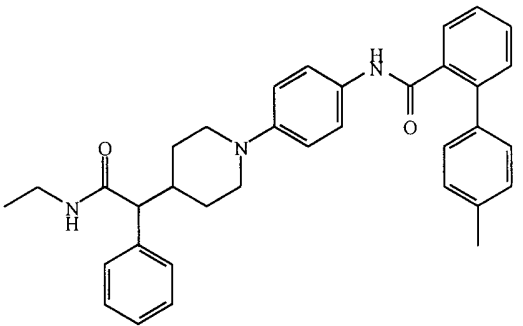
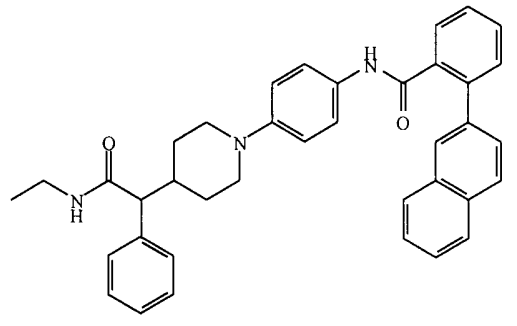
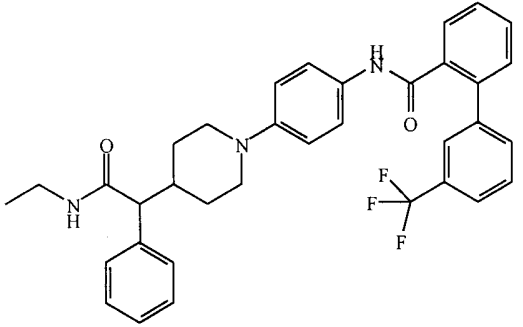
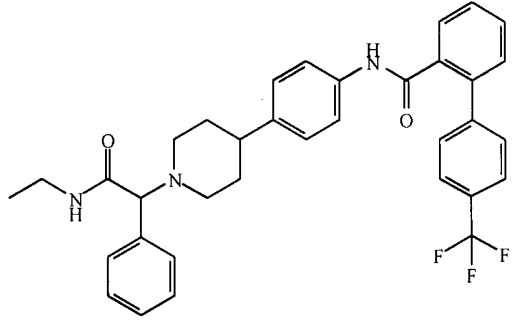
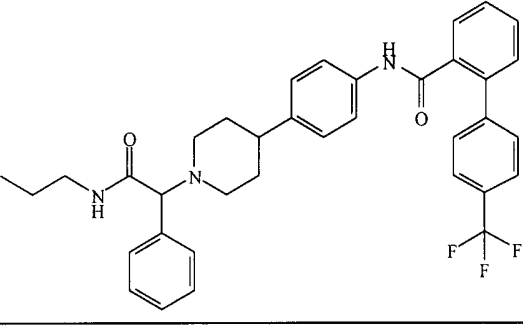
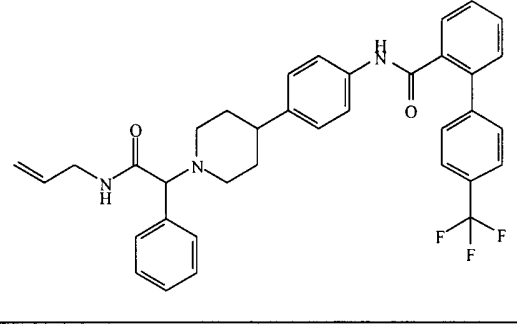
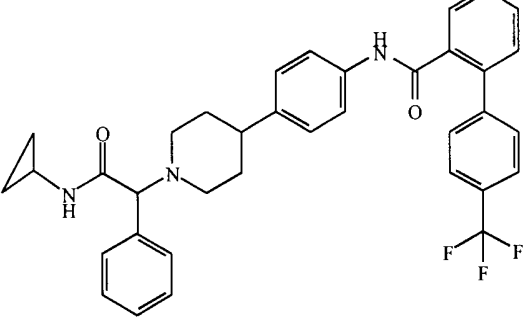
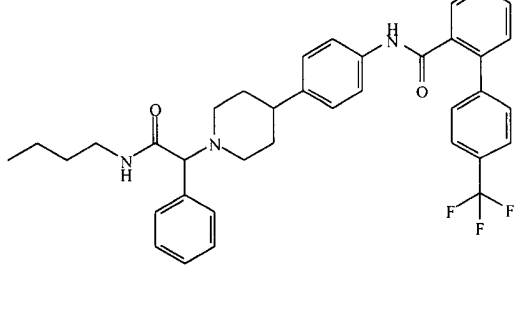
	
<p>Съединение № 16; Пр. В.3</p>	<p>Съединение № 17; Пр. В.3</p>
	
<p>Съединение № 18; Пр. В.3</p>	<p>Съединение № 19; Пр. В.3</p>
	
<p>Съединение № 20; Пр. В.3</p>	<p>Съединение № 22; Пр. В.4</p>
	
<p>Съединение № 21; Пр. В.4</p>	<p>Съединение № 23; Пр. В.4</p>
	
<p>Съединение № 24; Пр. В.4</p>	<p>Съединение № 25; Пр. В.4</p>

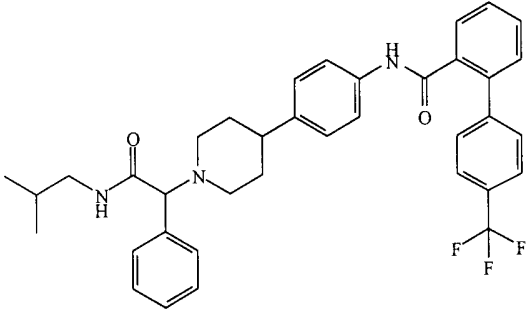
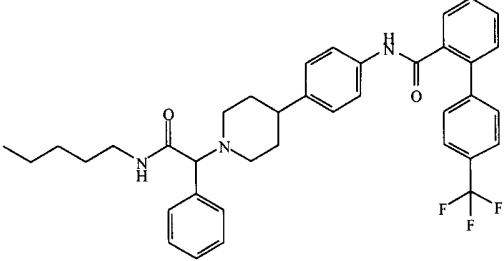
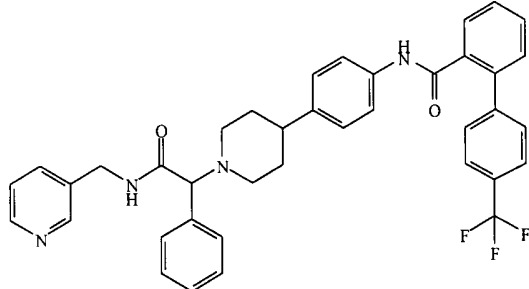
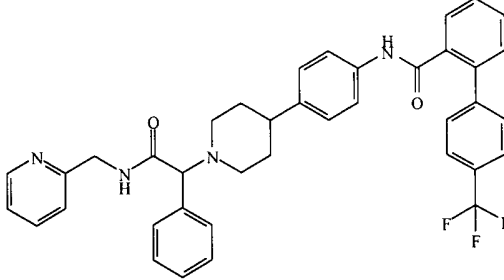
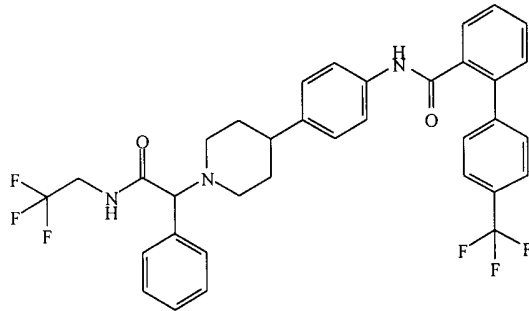
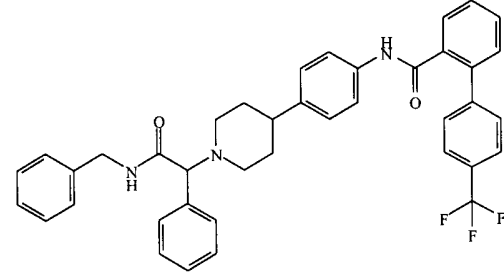
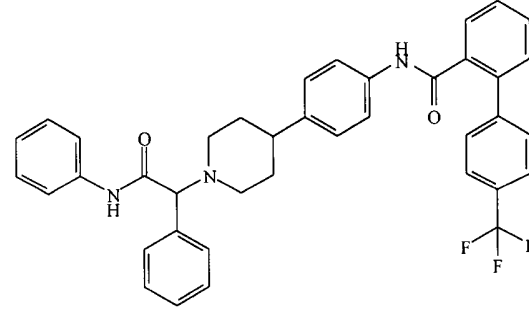
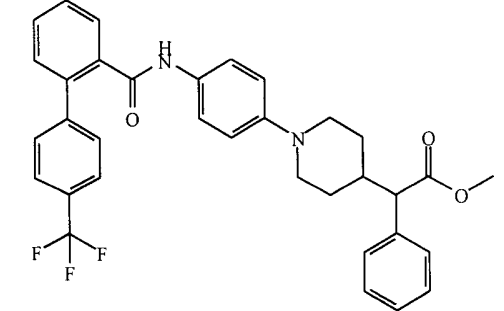
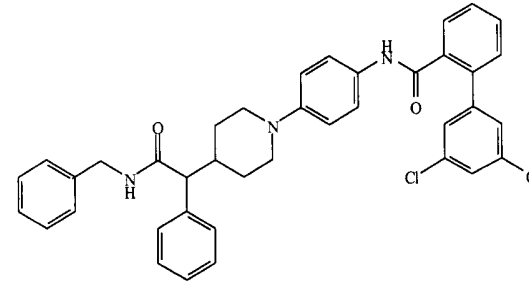
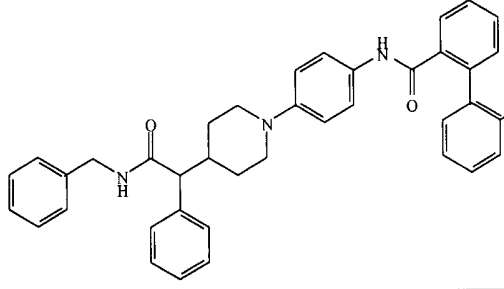
	
<p>Съединение № 26; Пр. В.4</p>	<p>Съединение № 27; Пр. В.4</p>
	
<p>Съединение № 28; Пр. В.4</p>	<p>Съединение № 30; Пр. В.5</p>
	
<p>Съединение № 29; Пр. В.5</p>	<p>Съединение № 31; Пр. В.5</p>
	
<p>Съединение № 32; Пр. В.5</p>	<p>Съединение № 33; Пр. В.5</p>
	
<p>Съединение № 34; Пр. В.5</p>	<p>Съединение № 35; Пр. В.5</p>

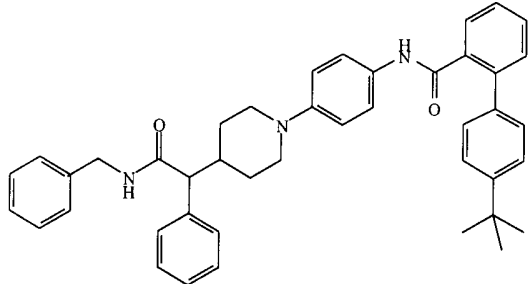
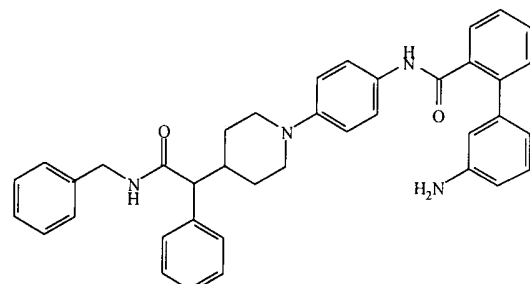
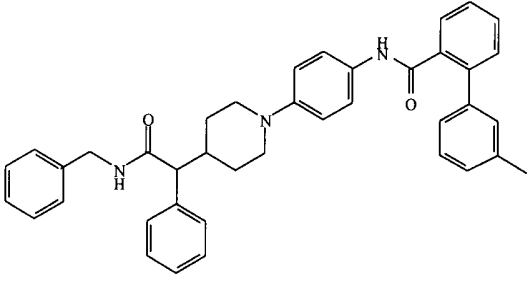
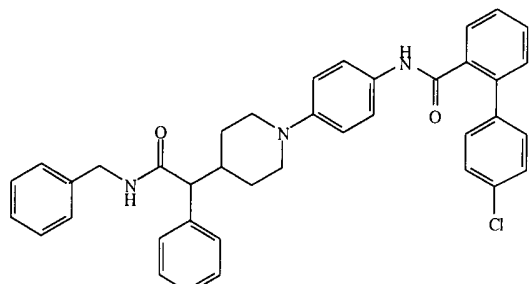
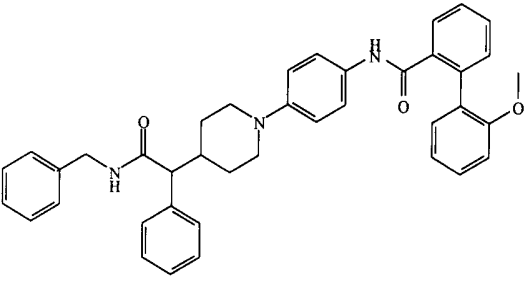
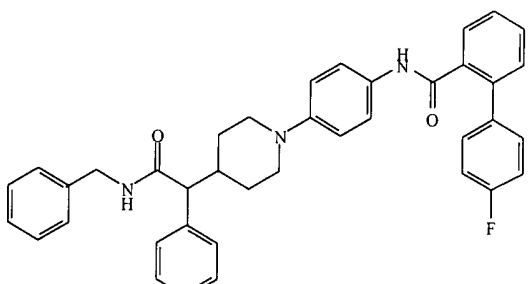
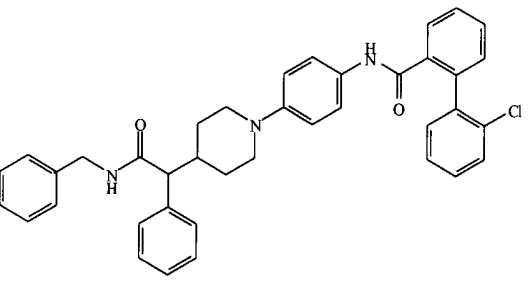
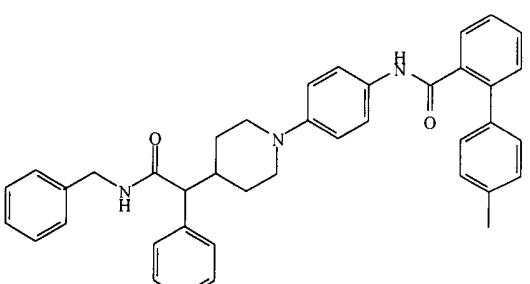
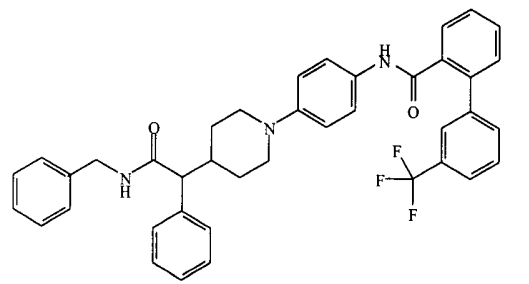
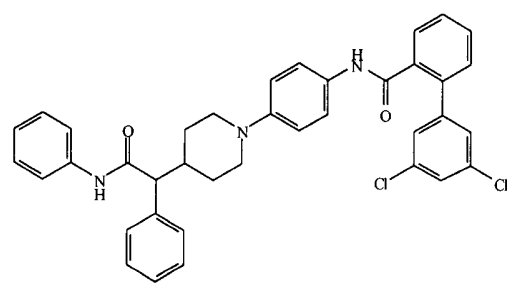
	
<p>Съединение № 36; Пр. В.5</p>	<p>Съединение № 63; Пр. В.15</p>
	
<p>Съединение № 64; Пр. В.15</p>	<p>Съединение № 65; Пр. В.15</p>
	
<p>Съединение № 66; Пр. В.15</p>	<p>Съединение № 67; Пр. В.15</p>
	
<p>Съединение № 37; Пр. В.6; $\cdot C_2HF_3O_2$</p>	<p>Съединение № 41; Пр. В.10; т.т. 138°C</p>
	
<p>Съединение № 84; Пр. В.17</p>	<p>Съединение № 97; Пр. В.19</p>

	
<p>Съединение № 82; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 83; Пр. В.19</p>
	
<p>Съединение № 42; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 43; Пр. В.19</p>
	
<p>Съединение № 44; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 45; Пр. В.19</p>
	
<p>Съединение № 46; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 47; Пр. В.19</p>
	
<p>Съединение № 48; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 49; Пр. В.19</p>

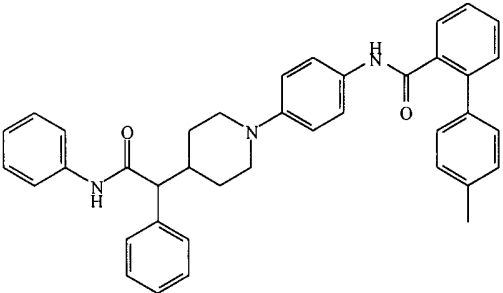
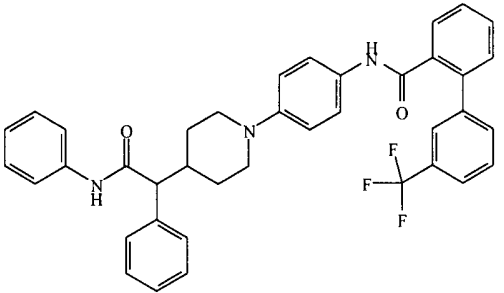
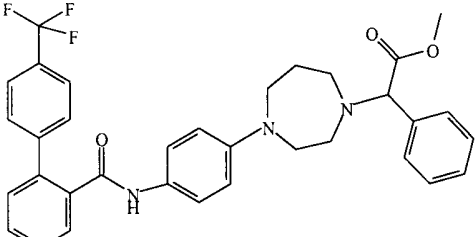
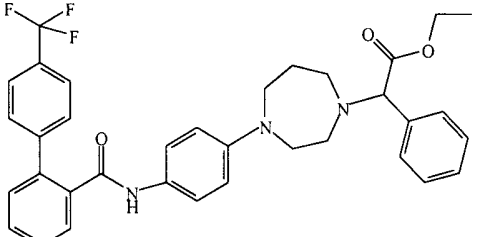
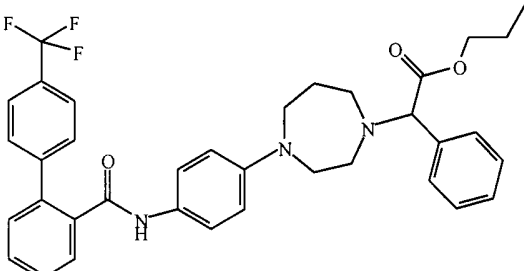
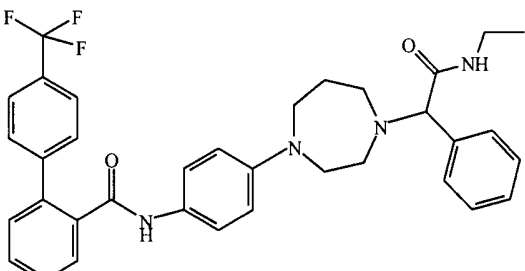
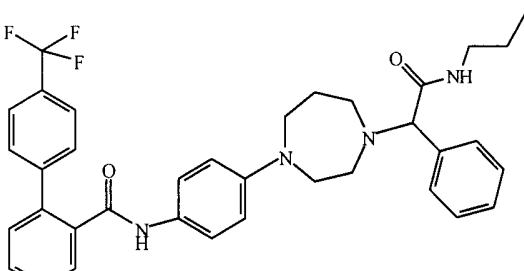
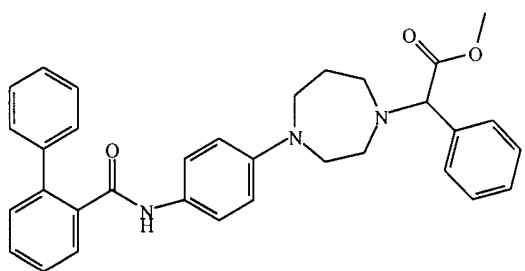
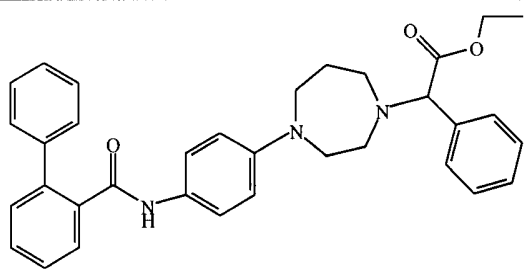
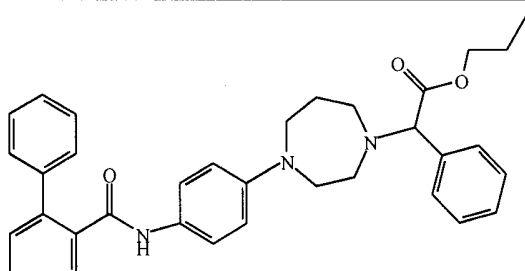
	
<p>Съединение № 52; Пр. В.11</p>	<p>Съединение № 85; Пр. В.18</p>
	
<p>Съединение № 86; Пр. В.18</p>	<p>Съединение № 87; Пр. В.18</p>
	
<p>Съединение № 88; Пр. В.18</p>	<p>Съединение № 89; Пр. В.18</p>
	
<p>Съединение № 90; Пр. В.18</p>	<p>Съединение № 91; Пр. В.18</p>
	
<p>Съединение № 92; Пр. В.18</p>	<p>Съединение № 93; Пр. В.18</p>

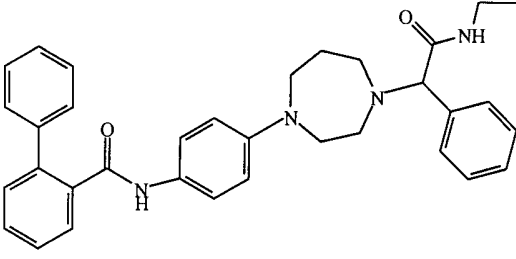
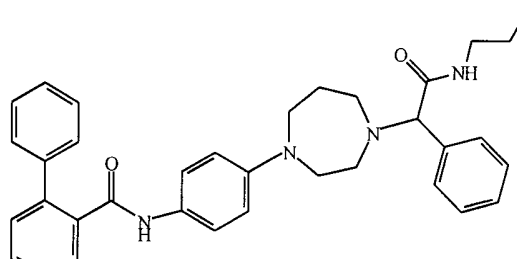
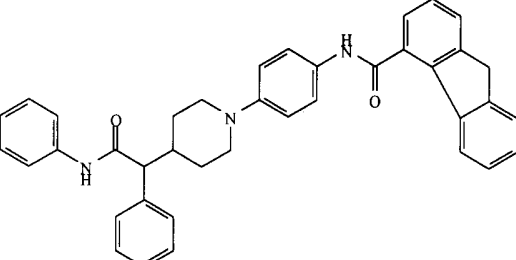
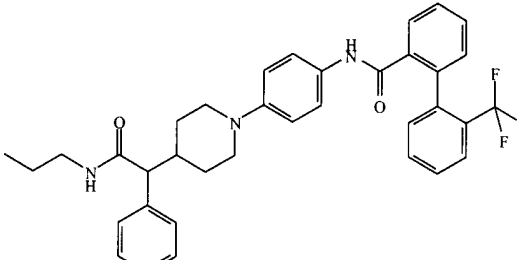
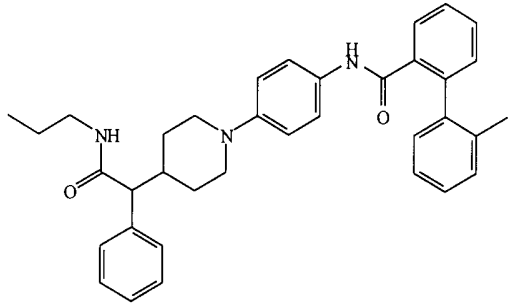
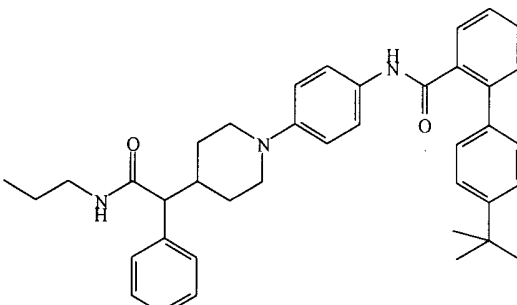
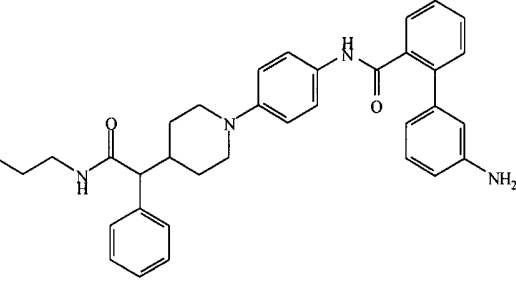
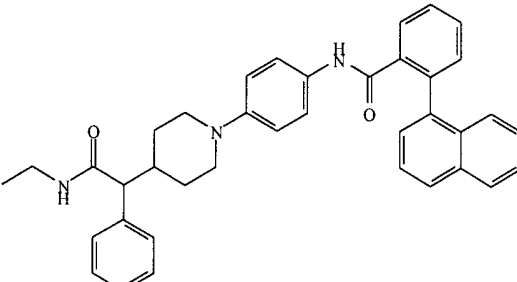
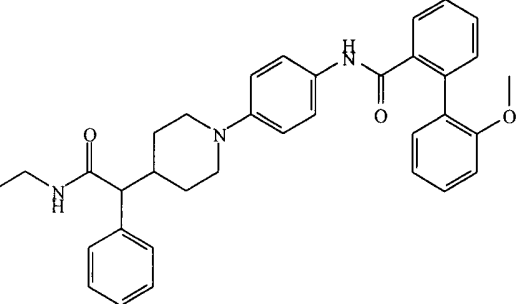
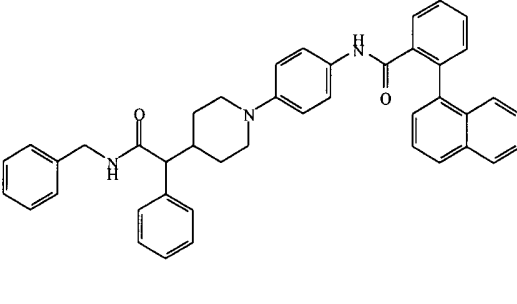
	
<p>Съединение № 94; Пр. В.18</p>	<p>Съединение № 95; Пр. В.18</p>
	
<p>Съединение № 96; Пр. В.18</p>	<p>Съединение № 69; Пр. В.16</p>
	
<p>Съединение № 70; Пр. В.16</p>	<p>Съединение № 71; Пр. В.16</p>
	
<p>Съединение № 72; Пр. В.16</p>	<p>Съединение № 73; Пр. В.16</p>

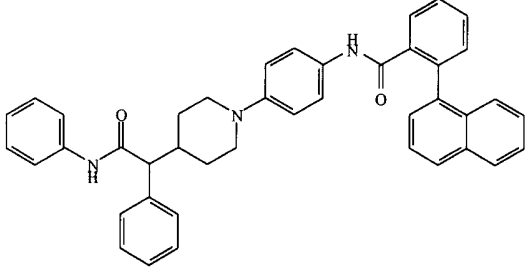
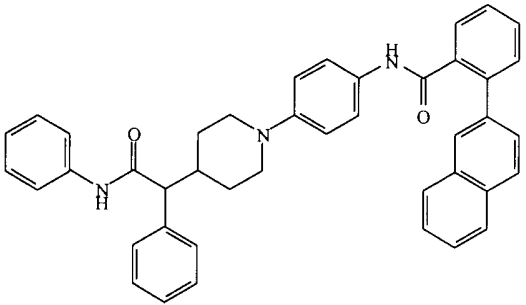
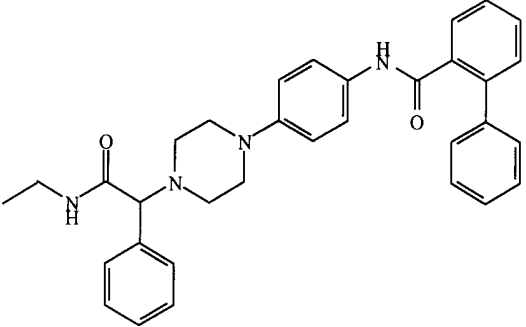
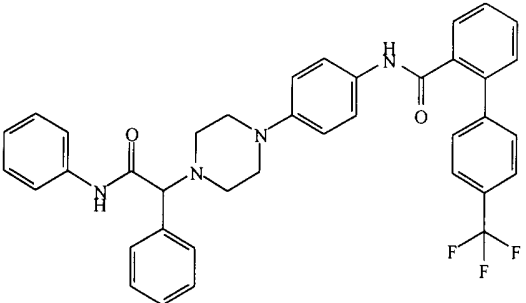
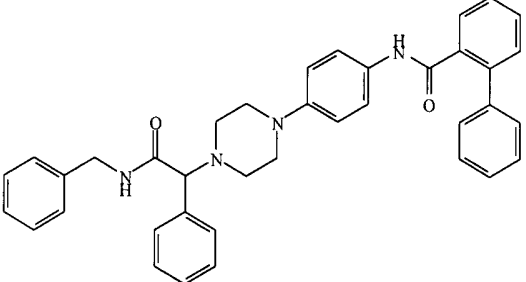
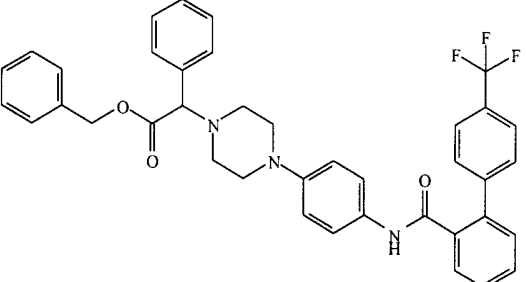
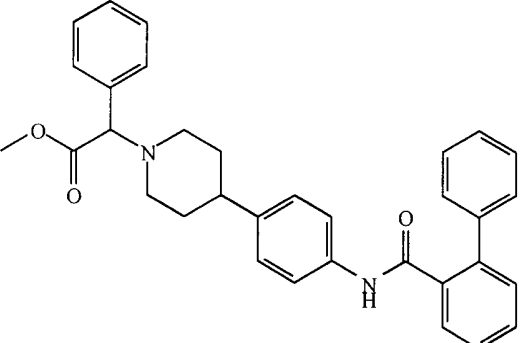
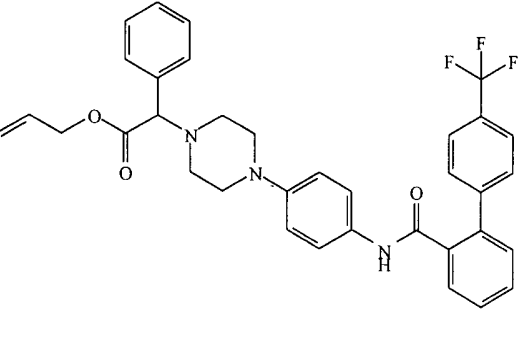
	
<p>Съединение № 74; Пр. В.16</p>	<p>Съединение № 75; Пр. В.16</p>
	
<p>Съединение № 76; Пр. В.16</p>	<p>Съединение № 77; Пр. В.16</p>
	
<p>Съединение № 78; Пр. В.16</p>	<p>Съединение № 79; Пр. В.16</p>
	
<p>Съединение № 80; Пр. В.16</p>	<p>Съединение № 39; Пр. В.8</p>
	
<p>Съединение № 50; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 51; Пр. В.19</p>

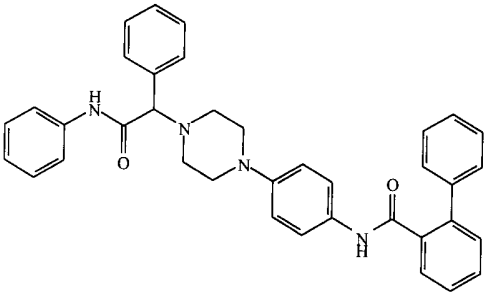
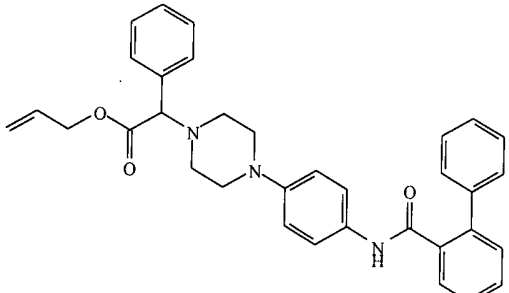
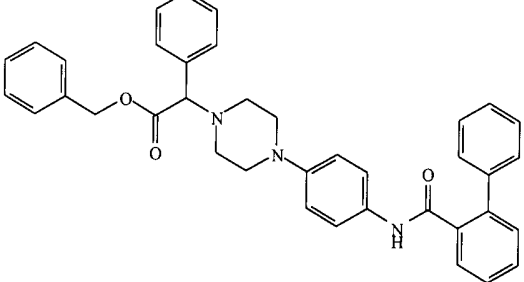
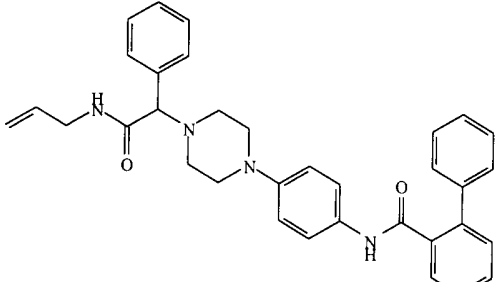
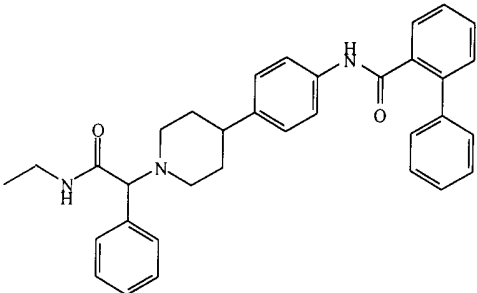
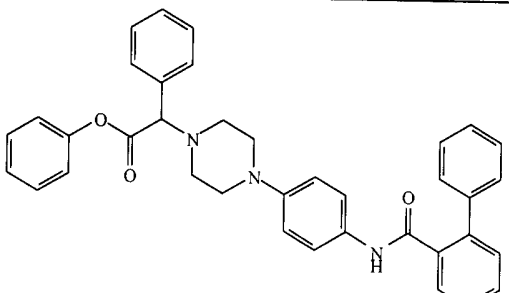
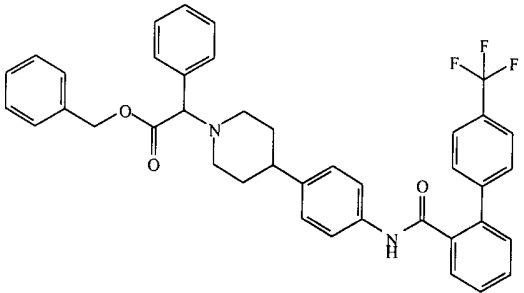
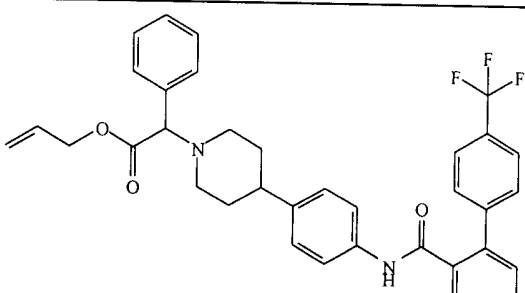
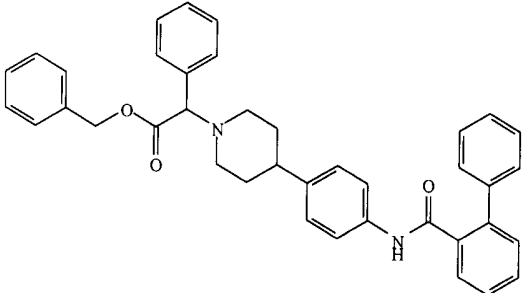
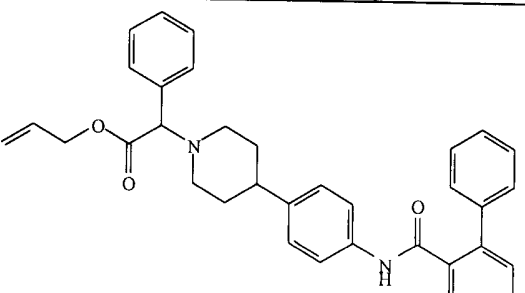
	
<p>Съединение № 53; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 98; Пр. В.19</p>
	
<p>Съединение № 99; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 100; Пр. В.19</p>
	
<p>Съединение № 101; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 102; Пр. В.19</p>
	
<p>Съединение № 103; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 104; Пр. В.19</p>
	
<p>Съединение № 105; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 106; Пр. В.19</p>

<p>Съединение № 107; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 108; Пр. В.19</p>
<p>Съединение № 109; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 110; Пр. В.19</p>
<p>Съединение № 111; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 112; Пр. В.19</p>
<p>Съединение № 113; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 114; Пр. В.19</p>
<p>Съединение № 115; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 116; Пр. В.19</p>

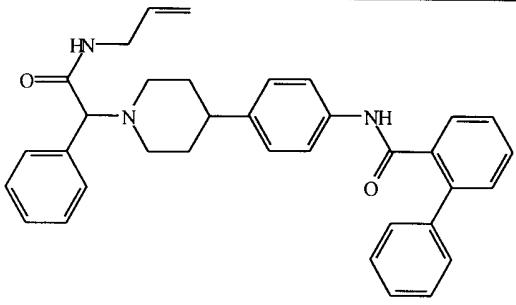
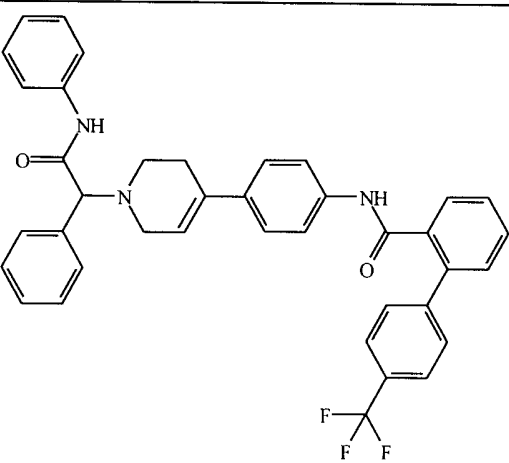
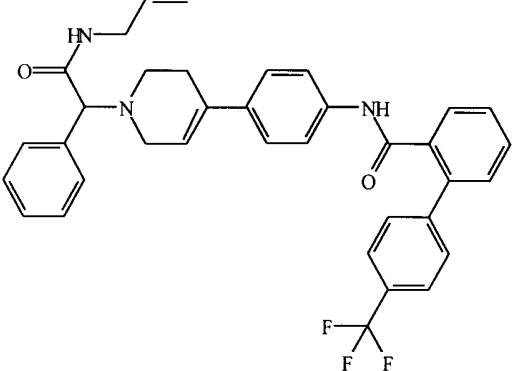
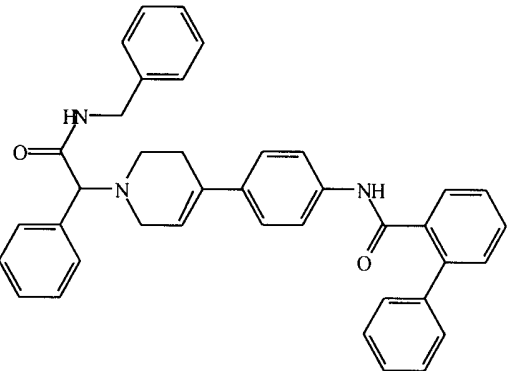
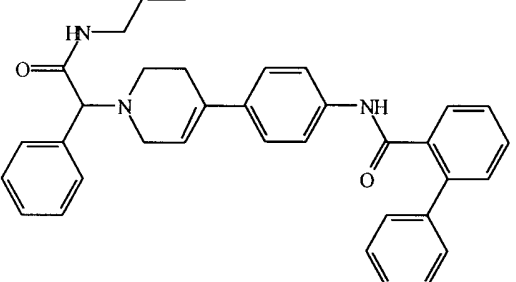
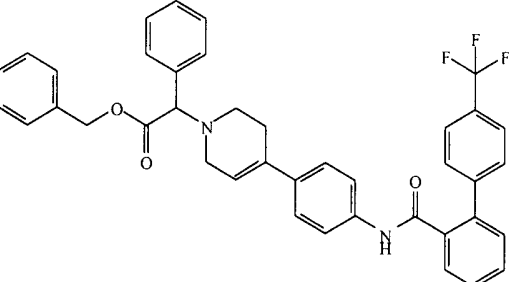
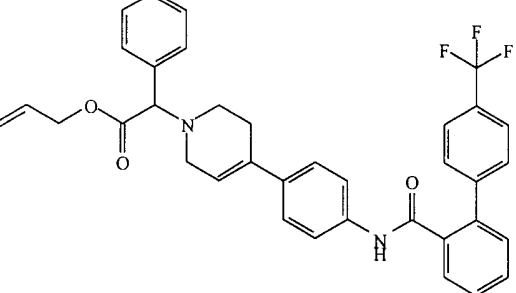
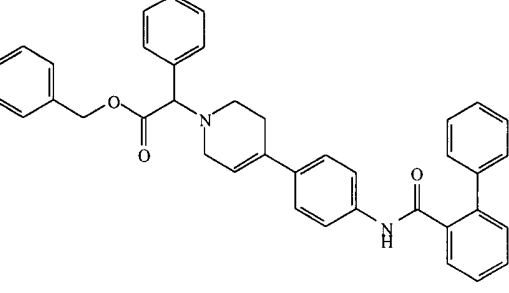
	
<p>Съединение № 117; Пр. В.19</p>	<p>Съединение № 118; Пр. В.19</p>
	
<p>Съединение № 119; Пр. В.20</p>	<p>Съединение № 120; Пр. В.20</p>
	
<p>Съединение № 121; Пр. В.20</p>	<p>Съединение № 122; Пр. В.20</p>
	
<p>Съединение № 123; Пр. В.20</p>	<p>Съединение № 124; Пр. В.20</p>
	
<p>Съединение № 125; Пр. В.20</p>	<p>Съединение № 126; Пр. В.20</p>

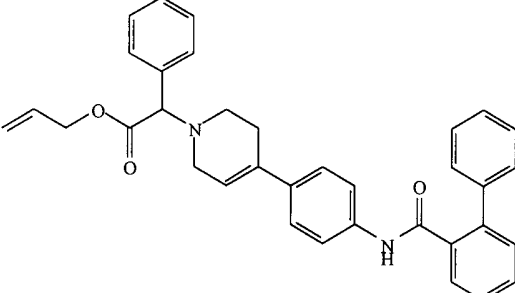
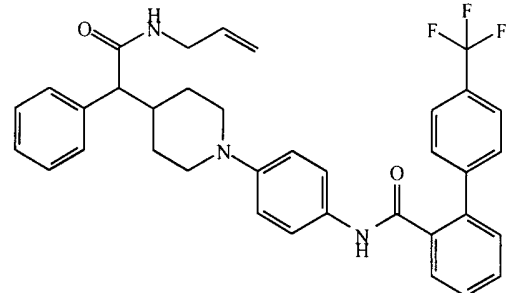
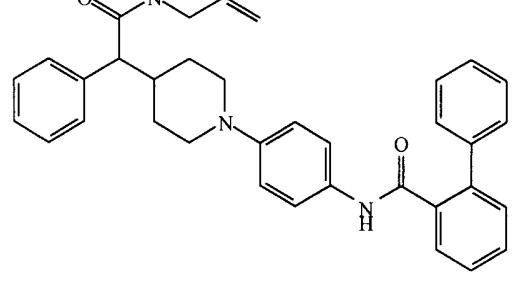
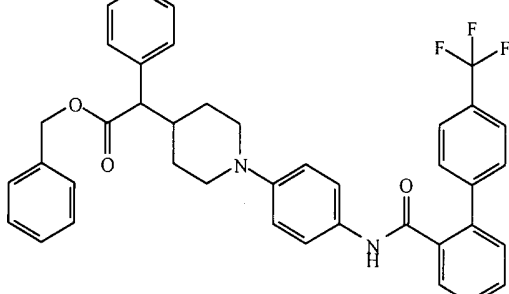
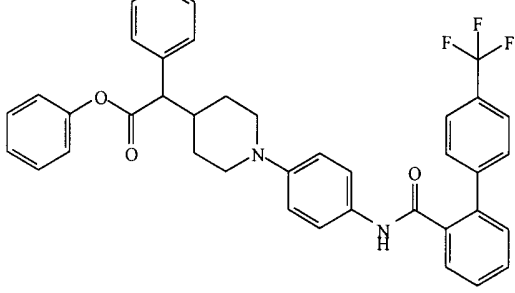
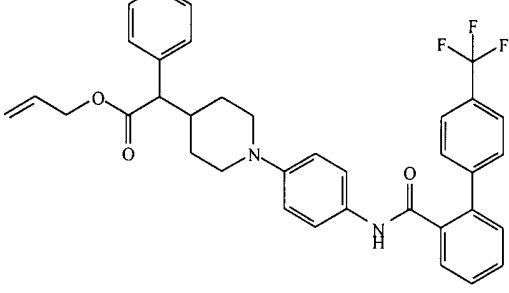
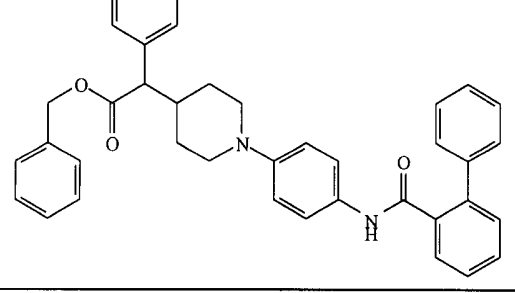
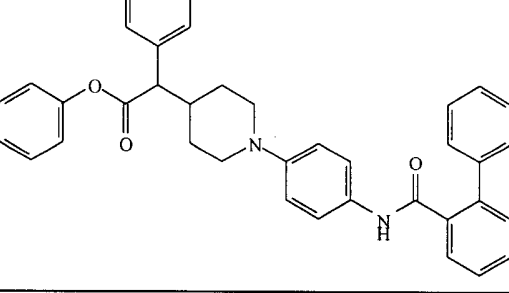
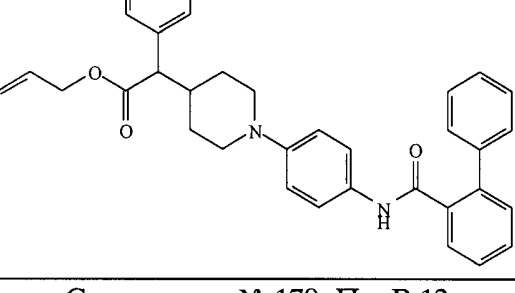
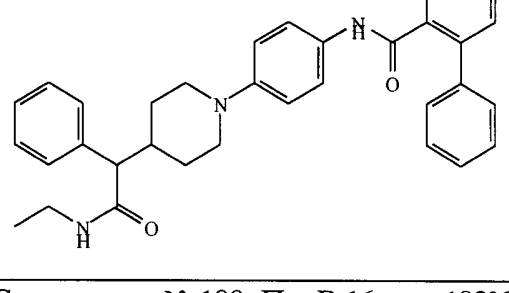
	
<p>Съединение № 127; Пр. В.20</p>	<p>Съединение № 128; Пр. В.20</p>
	
<p>Съединение № 129; Пр. В.3</p>	<p>Съединение № 130; Пр. В.19</p>
	
<p>Съединение № 131; Пр. В.17</p>	<p>Съединение № 132; Пр. В.17</p>
	
<p>Съединение № 133; Пр. В.17</p>	<p>Съединение № 134; Пр. В.18</p>
	
<p>Съединение № 135; Пр. В.18</p>	<p>Съединение № 136; Пр. В.17</p>

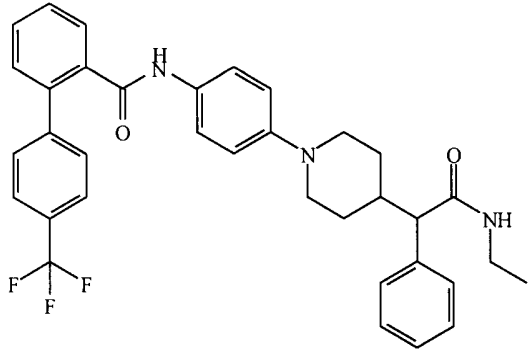
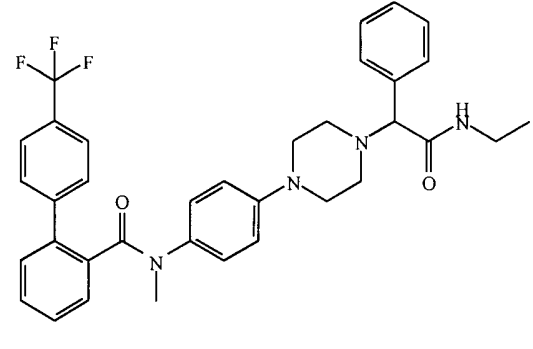
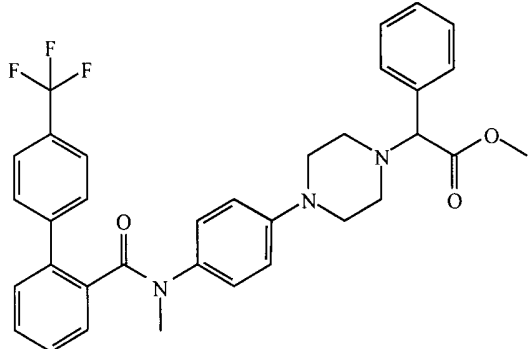
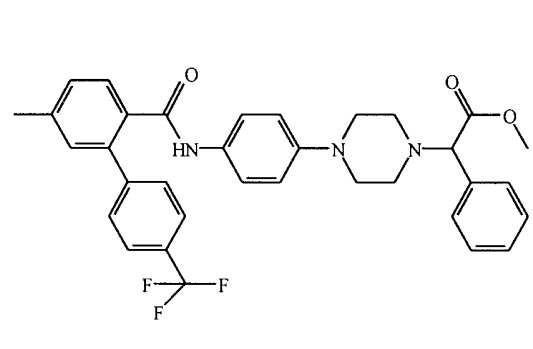
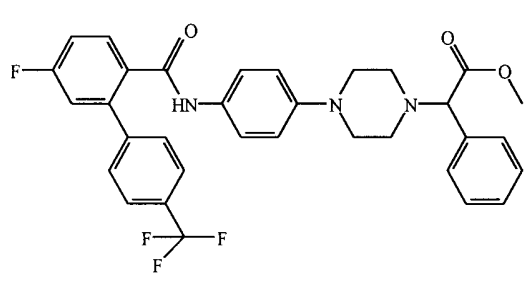
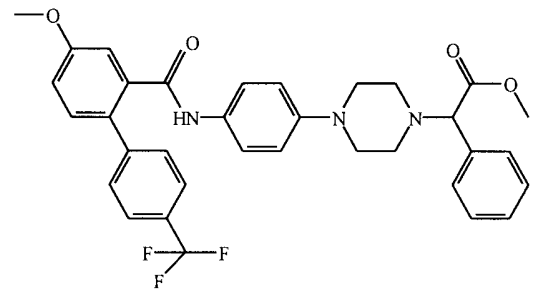
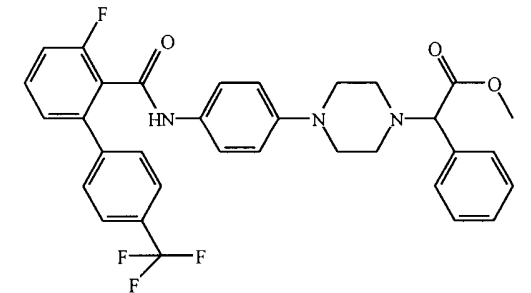
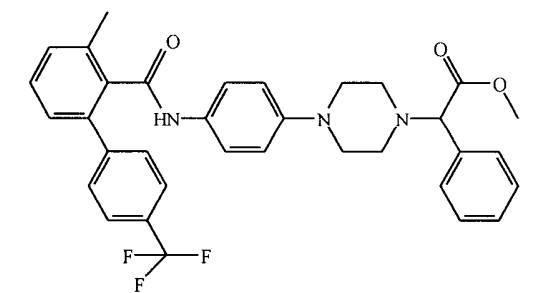
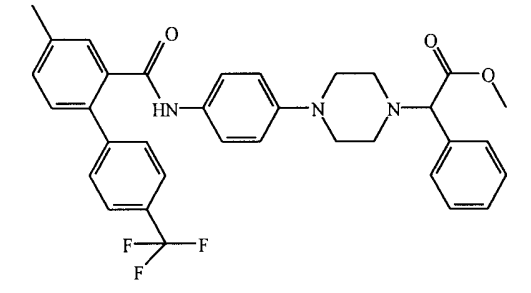
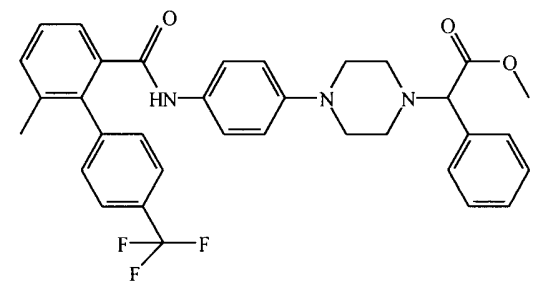
	
<p>Съединение № 137; Пр. В.17</p>	<p>Съединение № 138; Пр. В.17</p>
	
<p>$\cdot\text{CH}_4\text{O}$ (1:1); Съединение № 139; Пр. В.9; т.т. 152°C</p>	<p>Съединение № 140; Пр. В.9; т.т. 231°C</p>
	
<p>Съединение № 141; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 142; Пр. В.9</p>
	
<p>Съединение № 143; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 144; Пр. В.9; т.т. 138°C</p>

	
<p>Съединение № 145; Пр. В.9; т.т. 217°C</p>	<p>Съединение № 146; Пр. В.9; т.т. 136°C</p>
	
<p>Съединение № 147; Пр. В.9; т.т. 132°C</p>	<p>.C₃H₈O (1:1); Съединение № 148; Пр. В.9</p>
	
<p>Съединение № 149; Пр. В.9; т.т. 125°C</p>	<p>.HCl (1:2); Съединение № 150; Пр. В.9; т.т. 151°C</p>
	
<p>Съединение № 151; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 152; Пр. В.9</p>
	
<p>Съединение № 153; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 154; Пр. В.9</p>

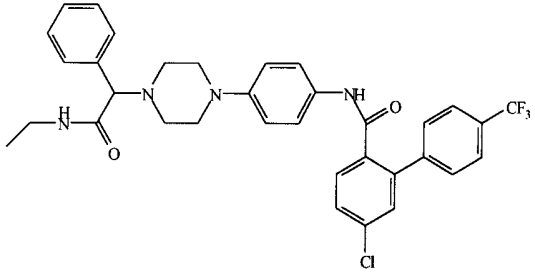
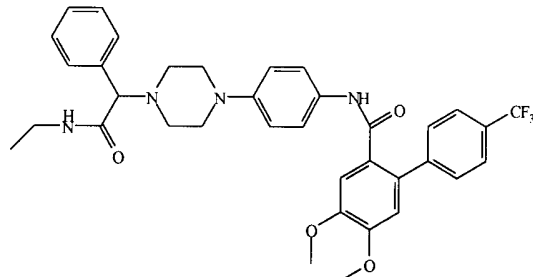
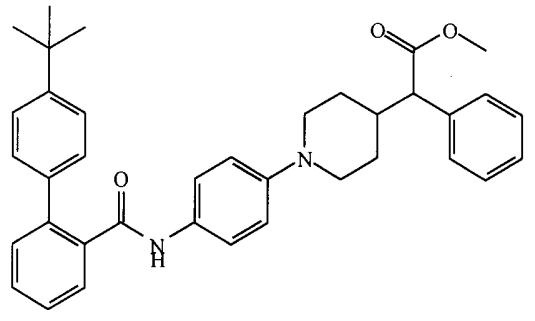
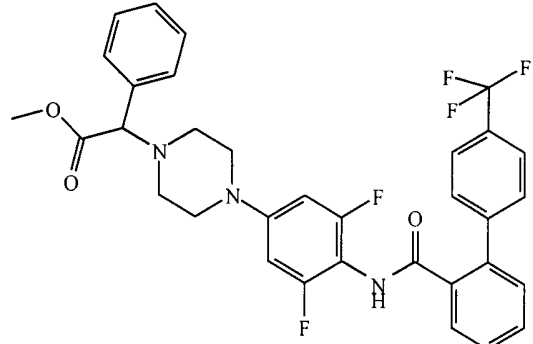
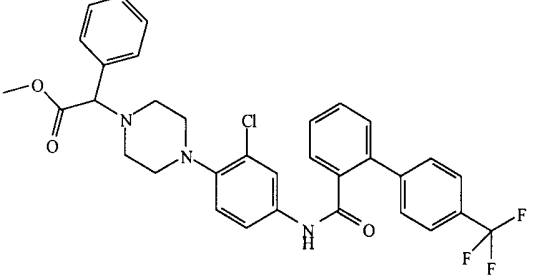
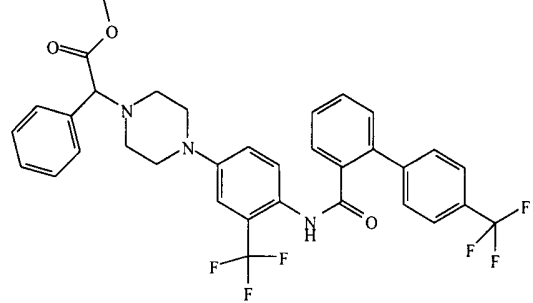
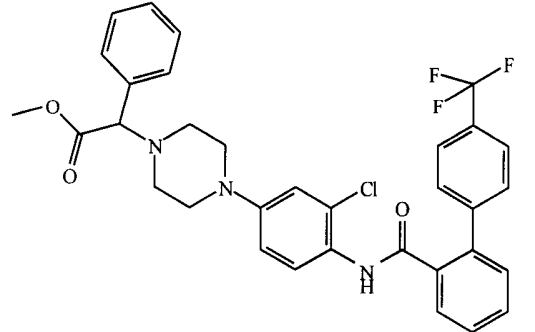
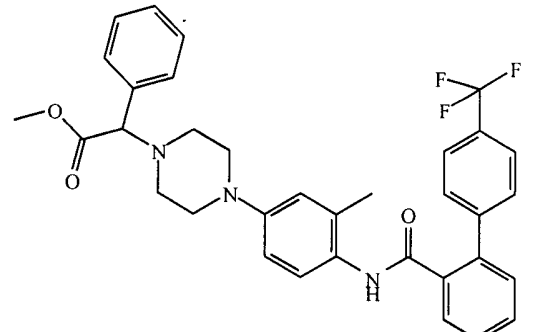
<p>Съединение № 155; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 156; Пр. В.9</p>
<p>Съединение № 157; Пр. В.8; т.т. 174°C</p>	<p>·HCl (1:2) ·H₂O (1:1); Съединение № 158; Пр. В.9</p>
<p>Съединение № 159; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 160; Пр. В.22</p>
<p>Съединение № 161; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 162; Пр. В.9</p>

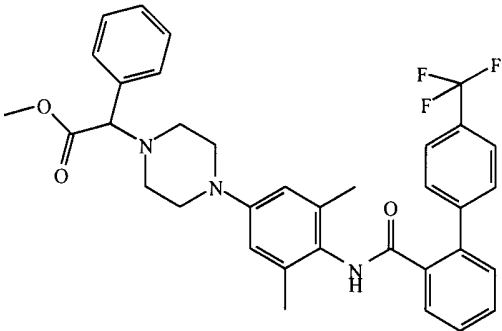
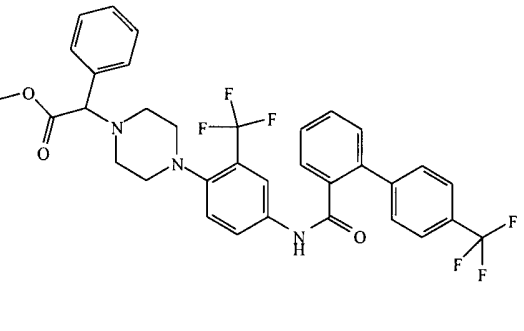
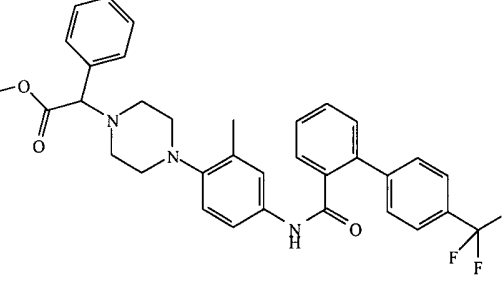
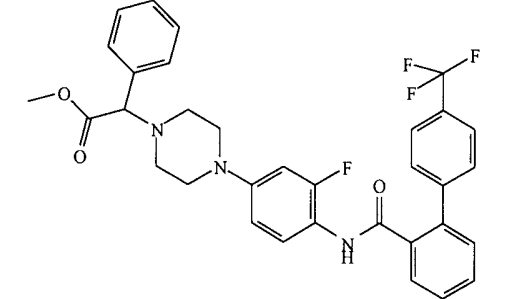
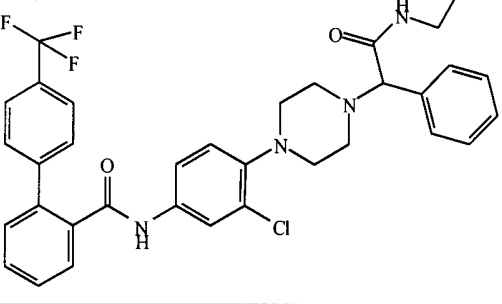
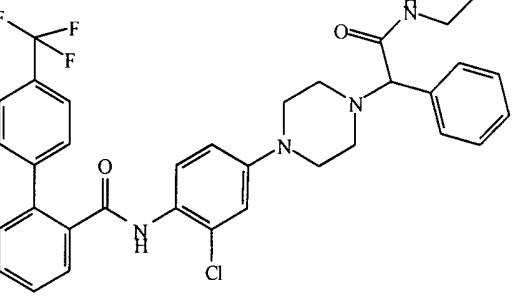
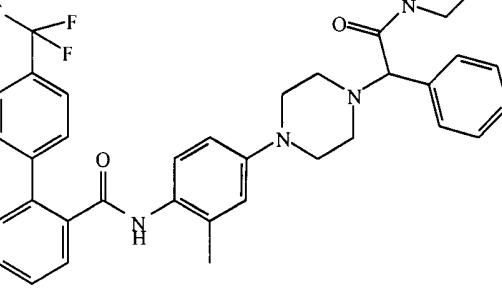
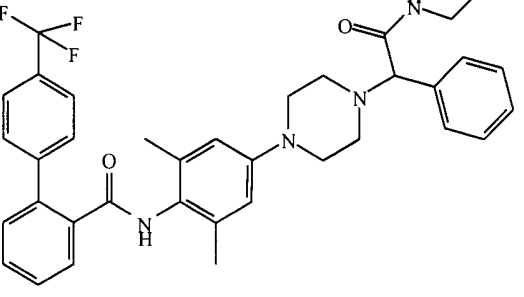
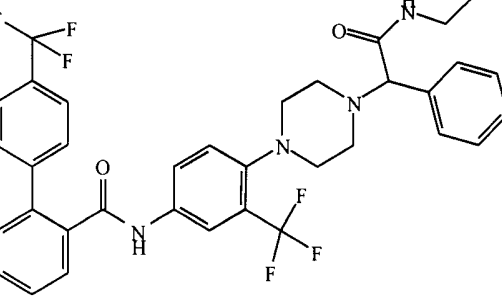
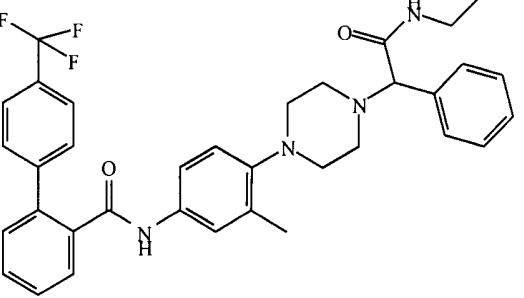
	
<p>Съединение № 163; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 164; Пр. В.9</p>
	
<p>Съединение № 165; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 166; Пр. В.9</p>
	
<p>Съединение № 167; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 168; Пр. В.9</p>
	
<p>Съединение № 169; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 170; Пр. В.9</p>

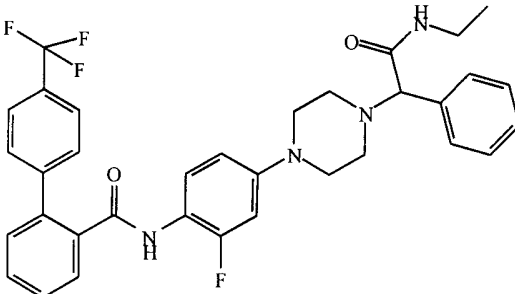
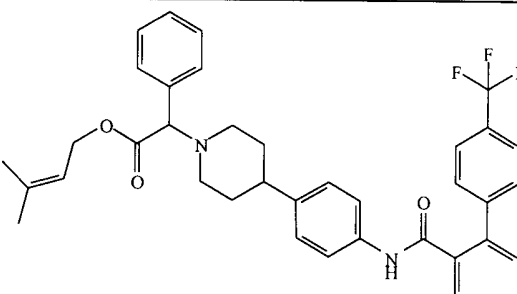
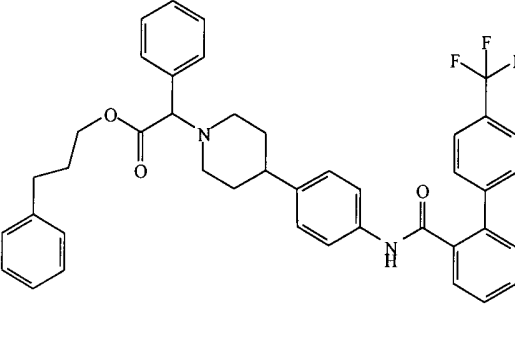
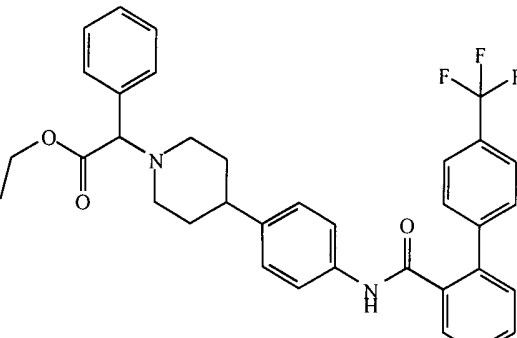
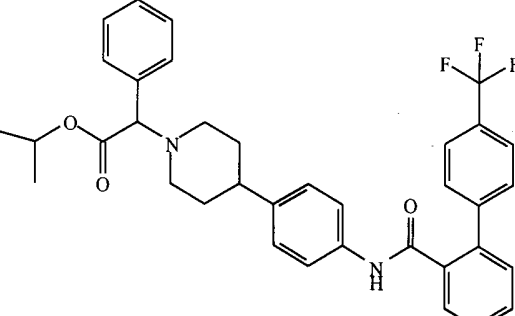
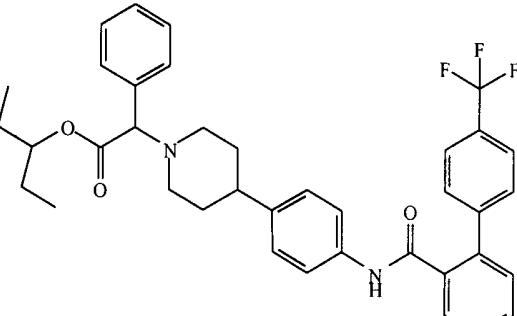
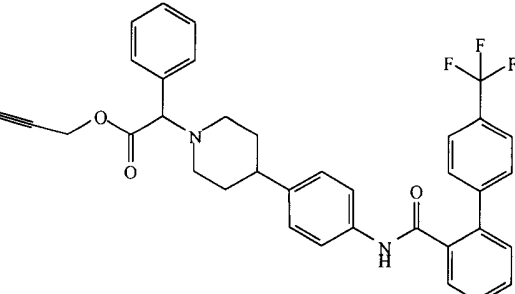
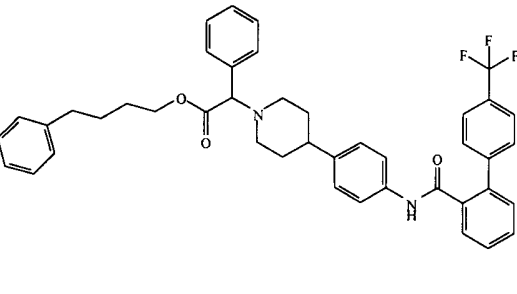
	
<p>Съединение № 171; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 172; Пр. В.12</p>
	
<p>Съединение № 173; Пр. В.12</p>	<p>Съединение № 174; Пр. В.12</p>
	
<p>Съединение № 175; Пр. В.12</p>	<p>Съединение № 176; Пр. В.12</p>
	
<p>Съединение № 177; Пр. В.12</p>	<p>Съединение № 178; Пр. В.12</p>
	
<p>Съединение № 179; Пр. В.12</p>	<p>Съединение № 180; Пр. В.16; т.т. 192°C</p>

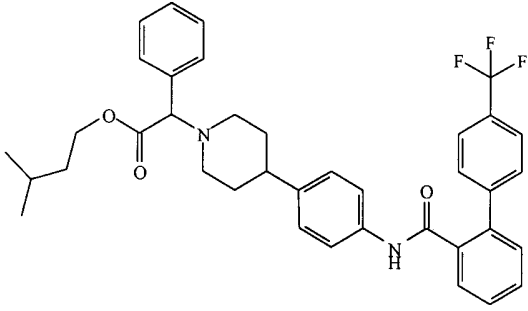
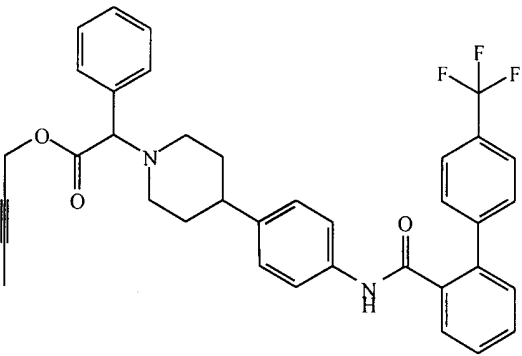
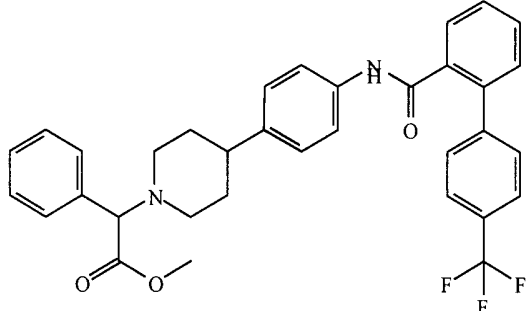
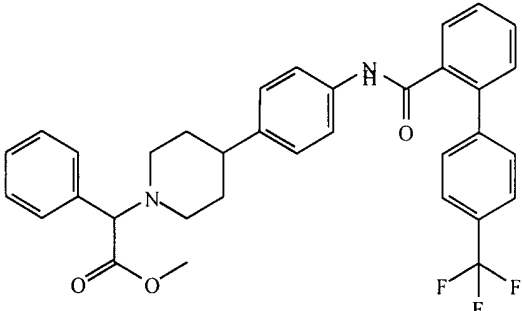
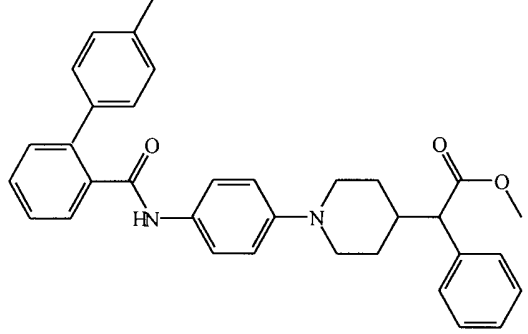
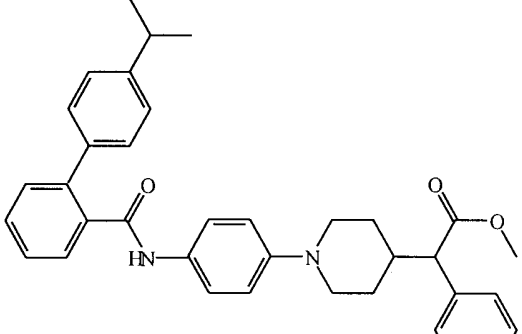
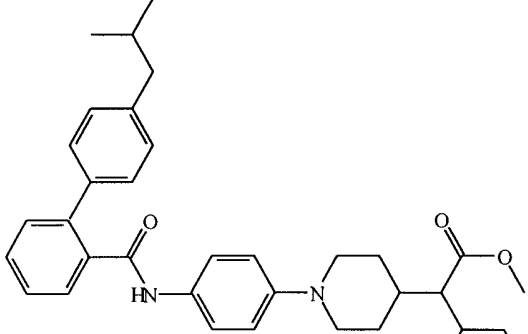
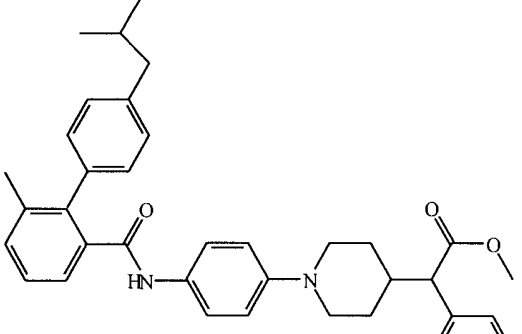
	
<p>Съединение № 181; Пр. В.16; т.т. 142°C</p>	<p>·HCl (1:1); Съединение № 182; Пр. В.9</p>
	
<p>·HCl (1:1); Съединение № 183; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 184; Пр. В.22</p>
	
<p>Съединение № 185; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 186; Пр. В.22</p>
	
<p>Съединение № 187; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 188; Пр. В.22</p>
	
<p>Съединение № 189; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 190; Пр. В.22</p>

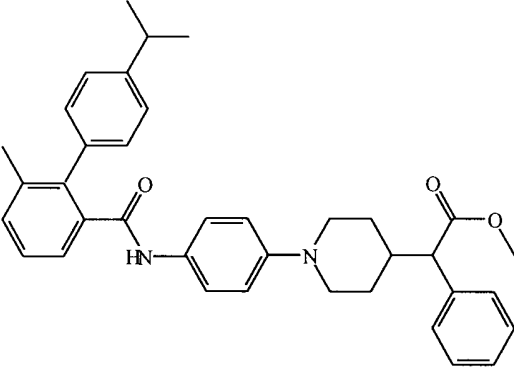
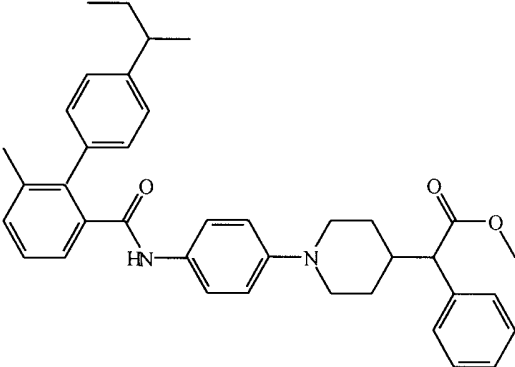
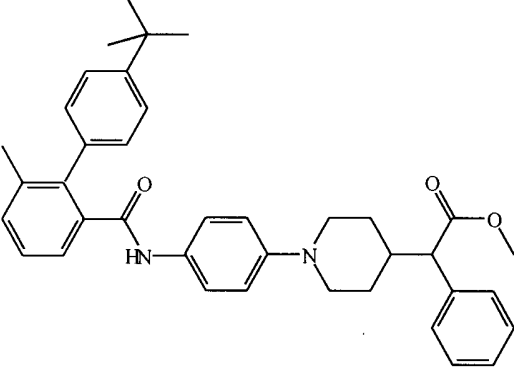
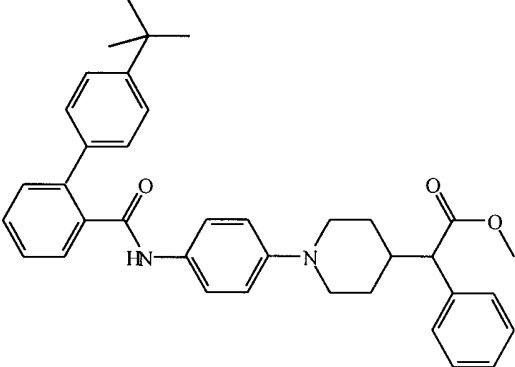
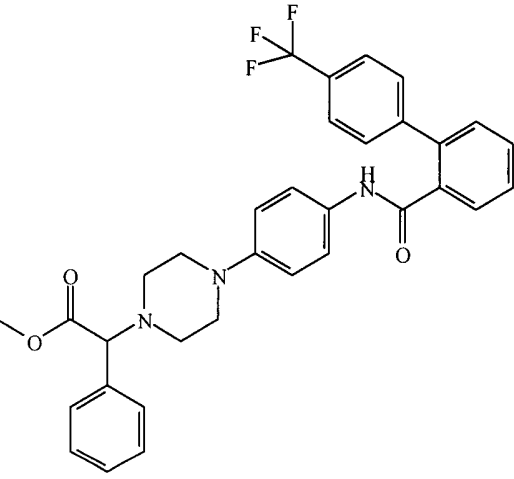
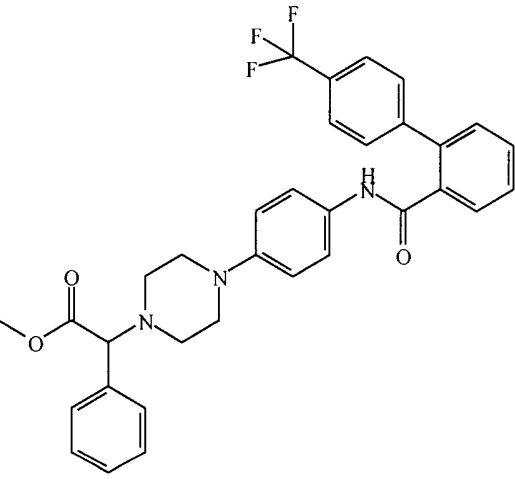
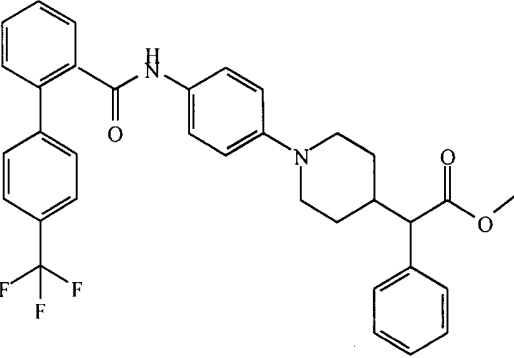
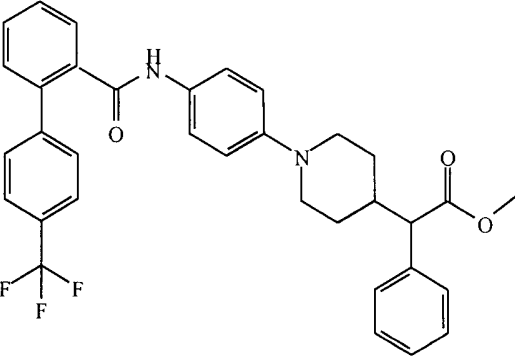
<p>Съединение № 191; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 192; Пр. В.22</p>
<p>Съединение № 193; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 194; Пр. В.22</p>
<p>Съединение № 195; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 196; Пр. В.22</p>
<p>Съединение № 197; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 198; Пр. В.22</p>
<p>Съединение № 199; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 200; Пр. В.22</p>

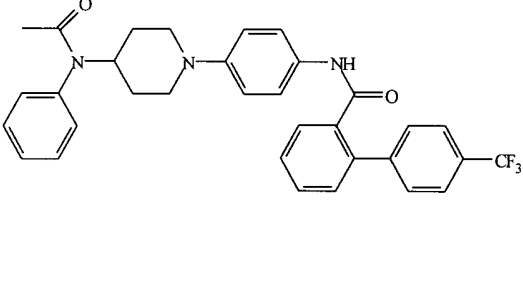
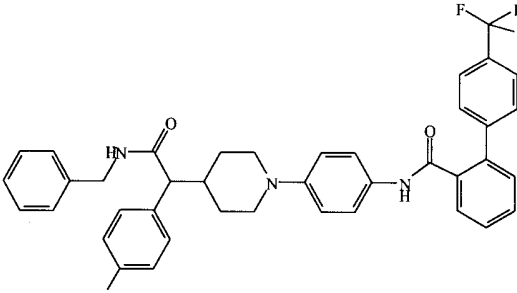
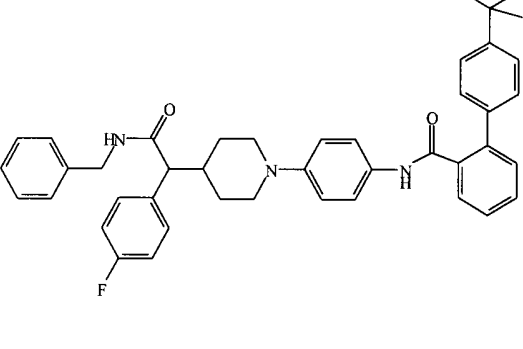
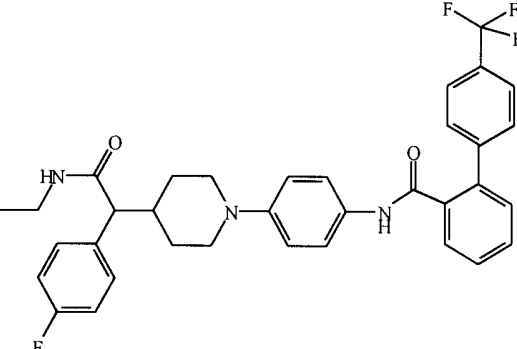
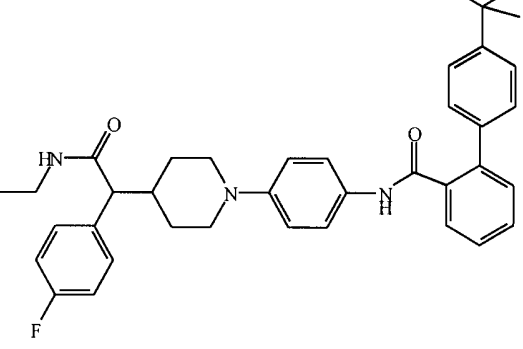
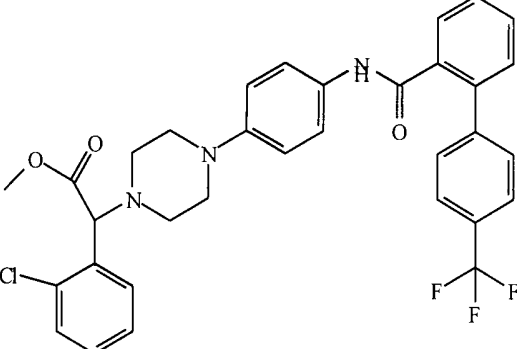
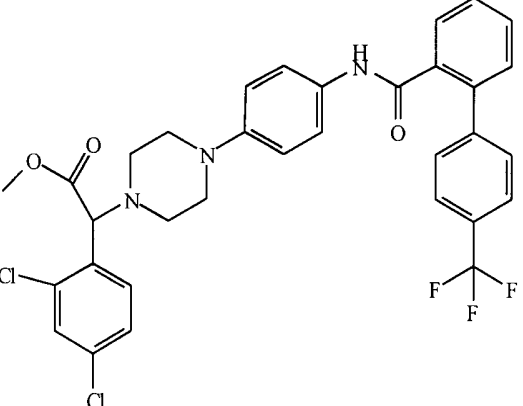
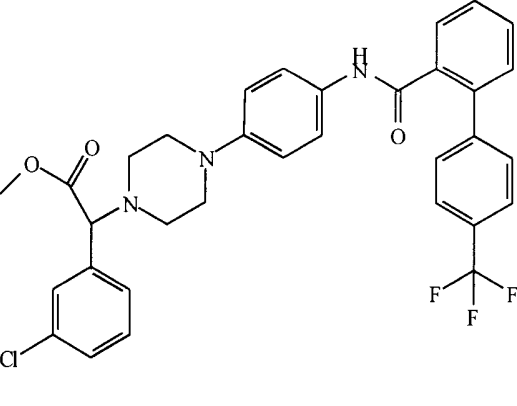
	
<p>Съединение № 201; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 202; Пр. В.22</p>
	
<p>.HCl (1:1) .C₃H₈O (1:1); Съединение № 203; Пр. В.8</p>	<p>Съединение № 204; Пр. В.22</p>
	
<p>Съединение № 205; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 206; Пр. В.22</p>
	
<p>Съединение № 207; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 208; Пр. В.22</p>

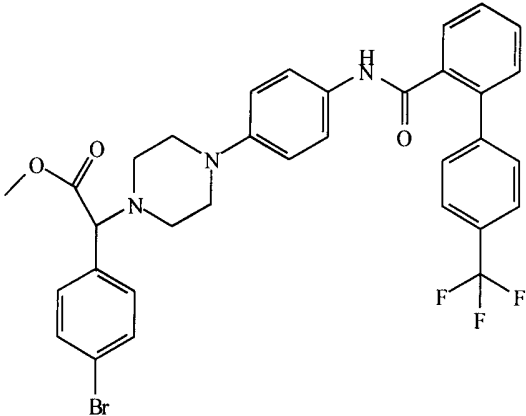
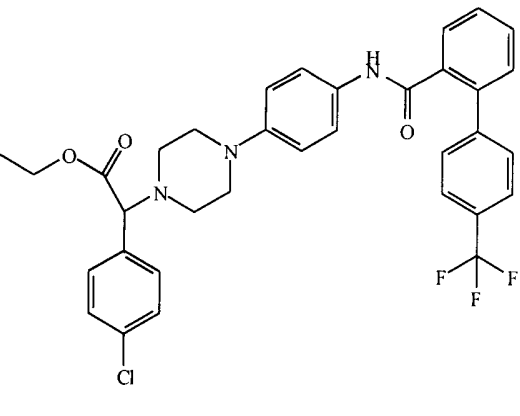
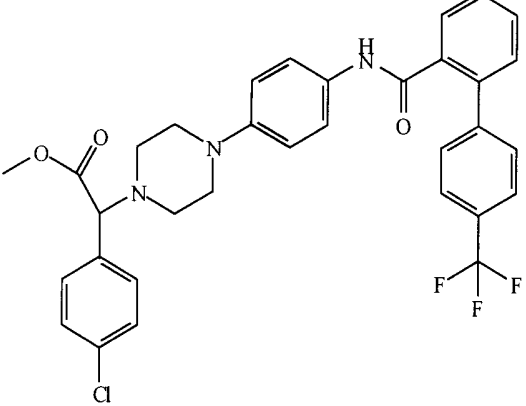
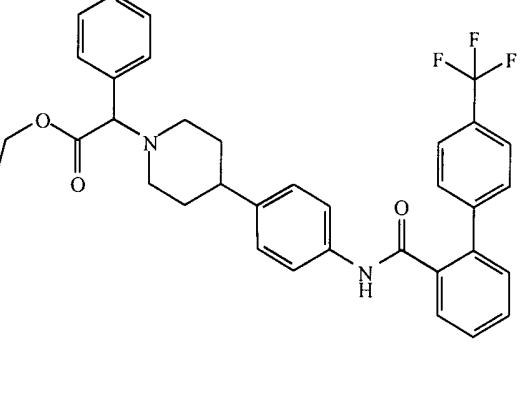
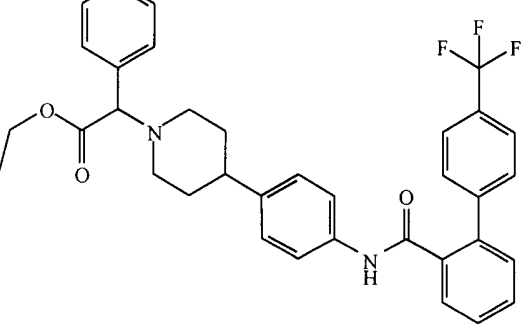
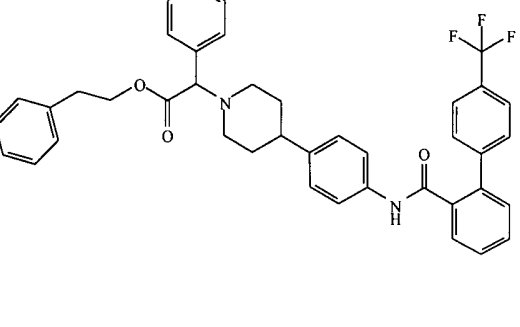
	
<p>Съединение № 209; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 210; Пр. В.22</p>
	
<p>Съединение № 211; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 212; Пр. В.22</p>
	
<p>Съединение № 213; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 214; Пр. В.22</p>
	
<p>Съединение № 215; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 216; Пр. В.22</p>
	
<p>Съединение № 217; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 218; Пр. В.22</p>

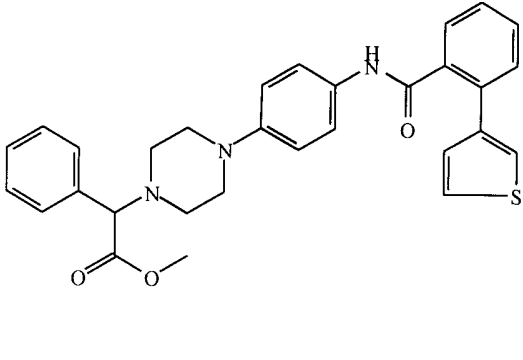
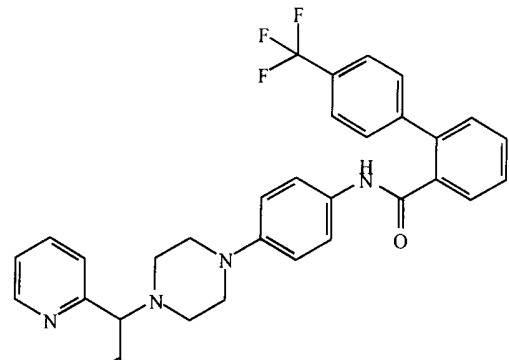
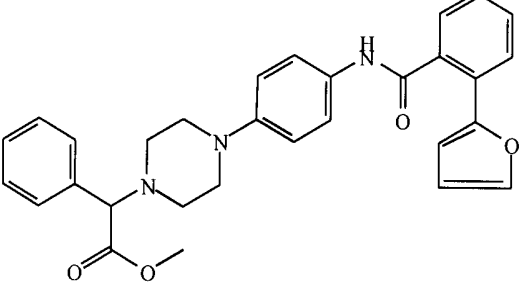
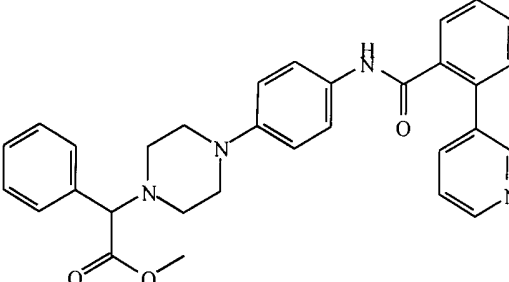
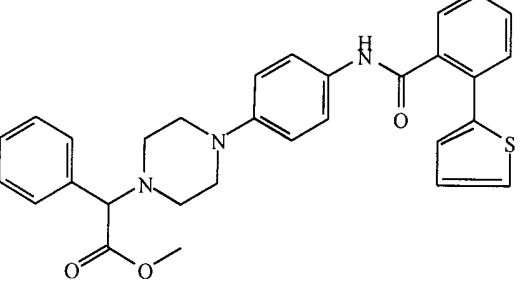
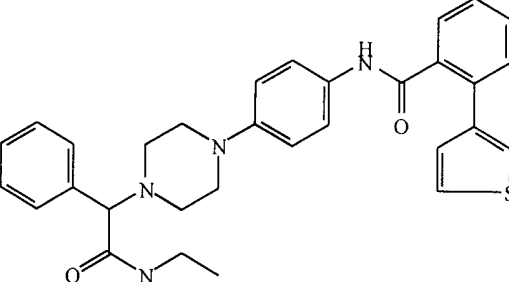
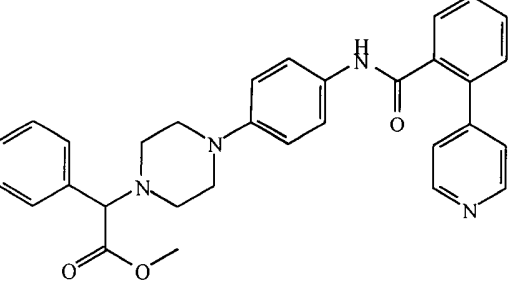
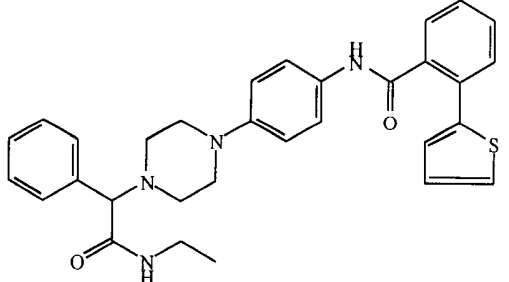
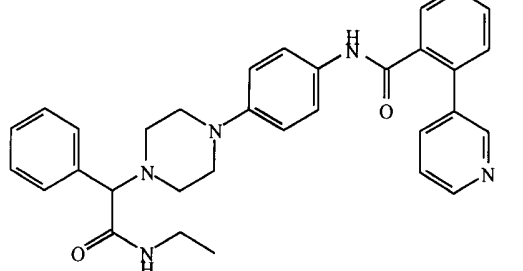
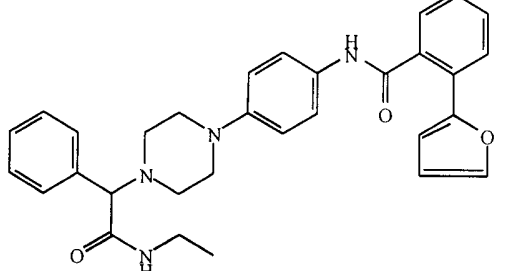
	
<p>Съединение № 219; Пр. В.22</p>	<p>Съединение № 220; Пр. В.23</p>
	
<p>Съединение № 221; Пр. В.23</p>	<p>Съединение № 222; Пр. В.24</p>
	
<p>Съединение № 223; Пр. В.24</p>	<p>Съединение № 224; Пр. В.24</p>
	
<p>Съединение № 225; Пр. В.24</p>	<p>Съединение № 225; Пр. В.24</p>

	
<p>Съединение № 227; Пр. В.24</p>	<p>Съединение № 228; Пр. В.24</p>
	
<p>(-); Съединение № 229; Пр. В.21; т.т. 158°C; $[\alpha]_D^{20} = -28.86^\circ$ (c = 24.95 mg/5 ml в CH₃OH)</p>	<p>(+); Съединение № 230; Пр. В.21; т.т. 160°C; $[\alpha]_D^{20} = +27.69^\circ$ (c = 24.38 mg/5 ml в CH₃OH)</p>
	
<p>Съединение № 231; Пр. В.17</p>	<p>Съединение № 232; Пр. В.17</p>
	
<p>Съединение № 233; Пр. В.17</p>	<p>Съединение № 234; Пр. В.17</p>

	
<p>Съединение № 235; Пр. В.17</p>	<p>Съединение № 236; Пр. В.17</p>
	
<p>Съединение № 237; Пр. В.17</p>	<p>Съединение № 238; Пр. В.17</p>
	
<p>(A); Съединение № 239; Пр. В.9</p>	<p>(B); Съединение № 240; Пр. В.9</p>
	
<p>(A); Съединение № 241; Пр. В.8</p>	<p>(B); Съединение № 242; Пр. В.8</p>

	
<p>Съединение № 253; Пр. В.26</p>	<p>Съединение № 254; Пр. В.2</p>
	
<p>Съединение № 255; Пр. В.2</p>	<p>Съединение № 256; Пр. В.2</p>
	
<p>Съединение № 257; Пр. В.2</p>	<p>Съединение № 258; Пр. В.9</p>
	
<p>Съединение № 259; Пр. В.9</p>	<p>Съединение № 260; Пр. В.9</p>

	
Съединение № 261; Пр. В.9	Съединение № 262; Пр. В.9
	
Съединение № 263; Пр. В.9	(-); Съединение № 264; Пр. В.24; т.т. 147°C; $[\alpha]_D^{20} = -18.03^\circ$ (с = 25.51 mg/5 ml в CH ₃ OH)
	
(+); Съединение № 265; Пр. В.24; т.т. 142°C; $[\alpha]_D^{20} = +15.76^\circ$ (с = 25.70 mg/5 ml в CH ₃ OH)	Съединение № 266; Пр. В.24

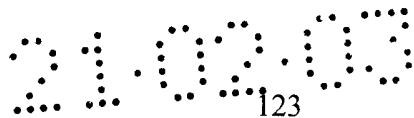
	
<p>Съединение № 267; Пр. В.29; т.т. 150°C</p>	<p>Съединение № 268; Пр. В.9; т.т. 114°C</p>
	
<p>Съединение № 269; Пр. В.29; т.т. 90°C</p>	<p>Съединение № 270; Пр. В.30; т.т. 194°C</p>
	
<p>Съединение № 271; Пр. В.29; т.т. 60°C</p>	<p>Съединение № 272; Пр. В.28; т.т. 114°C</p>
	
<p>Съединение № 273; Пр. В.30</p>	<p>Съединение № 274; Пр. В.28</p>
	
<p>Съединение № 275; Пр. В.28</p>	<p>Съединение № 276; Пр. В.28</p>

С. Фармакологични примери.

С. 1. Количествено определяне на секрецията на АроВ

НерG2 клетки се култивират в 24-ямкови плаки в минимална основна среда Rega 3, съдържаща 10 % зародишен говежди серум. Rega 3 има следния състав: CaCl_2 (264 $\mu\text{g/ml}$), KCl (400 $\mu\text{g/ml}$), $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (200 $\mu\text{g/ml}$), NaCl (6800 $\mu\text{g/ml}$), NaHCO_3 (850 $\mu\text{g/ml}$), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (158 $\mu\text{g/ml}$), D-глюкоза (1000 $\mu\text{g/ml}$), фенолово червено (10 $\mu\text{g/ml}$), L-аланин (8.9 $\mu\text{g/ml}$), L-аргинин HCl (12 $\mu\text{g/ml}$), L-аспаргин. H_2O (15 $\mu\text{g/ml}$), L-аспартова киселина (13.3 $\mu\text{g/ml}$), L-цистин (24 $\mu\text{g/ml}$), L-глутамова киселина (14.7 $\mu\text{g/ml}$), глицин (7.5 $\mu\text{g/ml}$), L-хистидин. $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (42 $\mu\text{g/ml}$), L-изолевцин (52 $\mu\text{g/ml}$), L-левцин (52 $\mu\text{g/ml}$), L-лизин. HCl (72.5 $\mu\text{g/ml}$), L-метионин (15 $\mu\text{g/ml}$), L-фенилаланин (32 $\mu\text{g/ml}$), L-пролин (11.5 $\mu\text{g/ml}$), L-серин (10.5 $\mu\text{g/ml}$), L-треонин (48 $\mu\text{g/ml}$), L-триптофан (10 $\mu\text{g/ml}$), L-тирозин (36 $\mu\text{g/ml}$), L-валин (46 $\mu\text{g/ml}$), D-Са пантотенат (1 $\mu\text{g/ml}$), холинхлорид (1 $\mu\text{g/ml}$), фолиева киселина (1 $\mu\text{g/ml}$), 1-енозитол (2 $\mu\text{g/ml}$), никотинамид (1 $\mu\text{g/ml}$), пиридоксал HCl (1 $\mu\text{g/ml}$), рибофлавин (0.1 $\mu\text{g/ml}$) и тиамин HCl (1 $\mu\text{g/ml}$).

При 70% сливане средата се сменя и се прибавя изпитваното съединение или носител (диметилсулфоксид, 0.4 % крайна концентрация). След 24 часа инкубиране средата се прехвърля в епруветки на Eppendorf и се избистря чрез центрофугиране. Към надутайковата течност се прибавя овче антитяло, насочено срещу единия аро В и сместа се държи в продължение на 24 часа при 8°C. След това се прибавя антитяло заек срещу овца и имунният комплекс се оставя да се утаи за 24 часа при 8°C. Утайката от имунния комплекс се пелетизира чрез центрофугиране в продължение на 25 минути при 1320 g и се промива двукратно с буфер, съдържащ 40 mM 4-морфолинпропансулфонова киселина, 40 mM NaH_2PO_4 , 100 mM



NaF, 0.2 mM дитиотрейтол, 5 mM етилендиаминтетраоцетна киселина, 5 mM етиленбис-(оксиетиленнитрило)тетраоцетна киселина, 1 % Triton-X-100, 0.5 % натриев деоксихолат, 0.1 % натриев додецилсулфат, 0.2 μ M лейпептин и 0.2 μ M фенолметилсулфонилфлуорид. Радиоактивността в пелетата се определя количествено чрез течно сцинтилационно броене.

Получените стойности за IC₅₀ за съединения No. 1 до No. 123 са дадени в Таблица С.1.

ТАБЛИЦА С.1

С-ие №	pIC ₅₀
1	8.103
2	6.974
3	7.591
4	5.523
5	6.802
6	6.967
7	6.583
8	7.221
9	6.655
10	6.618
11	8.335
12	6.636
13	7.523
14	5.523
15	6.688
16	7.077
17	6.702
18	6.687
19	6.578
20	6.005
21	6.611
22	6.984
23	5.523
24	6.072
25	6.542
26	6.561
27	5.885

С-ие №	pIC ₅₀
28	6.115
29	5.523
30	6.782
31	5.894
32	5.621
33	5.523
34	5.809
35	5.523
36	7.523
37	7.507
38	8.179
39	7.791
40	7.586
41	7.666
42	5.523
43	5.751
44	5.981
45	5.523
46	6.336
47	6.702
48	6.198
49	6.627
50	7.028
51	7.163
52	6.531
53	8.736
54	8.103

С-ие №	pIC ₅₀
55	7.523
56	7.523
57	8.121
58	7.523
59	7.523
60	7.523
61	8.414
62	7.19
63	6.912
64	6.799
65	6.62
66	7.099
67	6.608
68	7.523
69	8.051
70	7.523
71	7.987
72	7.523
73	8.216
74	7.523
75	7.943
76	7.286
77	7.523
78	7.488
79	7.301
80	6.448
81	6.749

С-ие №	pIC ₅₀
82	7.011
83	7.364
84	7.1
85	6.888
86	7.075
87	8.688
88	7.523
89	6.44
90	7.851
91	8.061
92	7.199
93	7.141
94	7.356
95	7.523
96	7.493
97	6.63
98	7.237
99	7.523
99	8.062
100	7.935
101	6.684
102	7.732
103	7.133
104	8.1
105	7.043
106	6.6
107	6.535
108	6.725
109	5.833
110	6.8
111	6.655
112	6.363
113	6.938
114	6.078
115	5.766
116	6.414
117	6.916
118	6.895
119	6.757
120	6.447
121	5.676

С-ие №	pIC ₅₀
122	6.383
123	6.618
129	5.557
130	6.444
131	6.38
132	7.299
133	<5.523
134	7.185
135	6.826
136	6.829
137	5.752
138	7.003
139	7.065
140	7.693
141	7.601
142	6.944
143	6.631
144	6.695
145	6.732
146	6.467
147	6.542
148	7.219
149	7.38
150	6.761
151	6.213
152	7.025
153	5.809
154	5.634
156	6.915
157	6.97
158	7.671
159	6.973
160	7.489
161	7.162
162	7.015
163	6.602
164	7
165	7.482
166	7.444
167	>7.523
168	6.881

С-ие №	pIC ₅₀
174	7.035
175	>7.523
176	6.873
177	6.583
178	7.465
179	6.395
180	6.945
181	8.48
182	8.118
183	7.666
184	8.505
185	7.312
186	6.698
187	7.386
188	8
189	6.979
190	8.193
191	8.143
192	6.802
193	6.629
194	7.367
195	7.047
196	6.999
197	7.783
198	7.136
200	7.096
201	>7.523
202	6.736
203	8.333
204	6.369
205	7.323
206	6.106
207	>7.523
208	8.126
209	8.099
210	6.316
211	7.702
212	>7.523
213	>7.523
214	>7.523
215	>7.523

С-ие №	pIC ₅₀
216	7.327
217	5.57
218	>7.523
219	7.105
220	>7.523
221	>7.523
222	7.716
223	6.432
224	6.254
225	7.17
227	6.727
229	7.409
230	8.31
231	>7.523
232	>7.523

С-ие №	pIC ₅₀
234	>7.523
235	>7.523
236	7.663
237	>7.523
238	7.824
239	7.855
240	7.982
241	7.578
242	8.133
243	>7.523
245	6.28
246	6.762
247	<5.523
248	7.164
249	<5.523

250	6.632
251	8.016
252	7.915
253	6.887
254	7.541
255	8.298
256	7.821
257	7.857
258	6.856
259	6.377
260	>7.523
261	6.129
262	6.253
263	6.555
266	7.591

С.2. МТР анализ

МТР активността е определена с използване на анализ, подобен на този, описан от J. R. Wetterau и D. B. Zilversmit в *Chemistry and Physics of Lipids* (1985) 38, 205-222. С цел да се получат везикули от донора и акцептора, съответните липиди в хлороформ се поставят в стъклена опитна епруветка и се изсушават със струя от азот. Към изсушения липид се прибавя буфер, съдържащ 15 mM Трис-HCl (pH 7.5), 1 mM етилендиаминтетраоцетна киселина, 40 mM NaCl, 0.02 % NaN₃ (буфер за анализа). Сместа се разбърква вихрово, след което липидите се оставят да се хидратират в продължение на 20 минути върху лед. След това в ултразвукова вана се получават везикулита (при използване на устройство Branson 2200) при стайна температура в продължение на най-много 15 минути. При всичките получавания на везикули се включва бутилиран хидрокситолуен при концентрация 0.1%. Сместа за анализа на пренасяне на липиди съдържа везикули от донор (40 nmol фосфатидилхолин, 7.5 mol % кардиолипин и 0.25 mol % глицерол-три-[1-¹⁴C]-олеат), везикули от акцептор (240 nmol

фосфатидилхолин) и 5 mg волски серумен албумин с общ обем 675 μ l в 1.5 ml микроцентрифужна епруветка. Прибавят се изпитваните съединения, разтворени в диметилсулфоксид (0.13% крайна концентрация). След 5 минути предварителна инкубация при 37°C, реакцията се инициира чрез прибавяне на МТР в 100 μ l диализен буфер. Реакцията се прекъсва чрез прибавяне на 400 μ l диетиламиноалкил (DEAE)-52 целулоза (Sephadex), предварително уравнивана в 15 mM Трис-HCl (pH 7.5), 1 mM етилендиаминтетраоцетна киселина и 0.02% NaN₃ (1:1 обем/обем). Сместа се разбърква в продължение на 4 минути и се центрофугира 2 минути при максимални обороти в центрофуга на Eppendorf (4°C) за пелетизиране на свързаните с DEAE-52 донорни везикули. Равно количество от супернатанта, съдържащ акцепторни липозоми, се преброява и броят [¹⁴C] се използва за изчисляване на процента триглицерид, пренесен от донорните към акцепторните везикули.

Получените стойности за IC₅₀ за същите съединения са изброени в Таблица С.2.

ТАБЛИЦА С.2

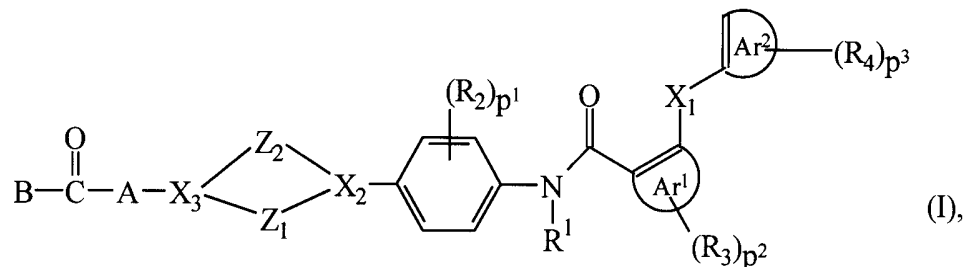
С-ие №	pIC ₅₀
1	7.864
3	7.735
6	6.703
7	6.44
10	<5.523
11	8.136
16	6.682
39	7.922
40	8.344
41	8.063

С-ие №	pIC ₅₀
54	8.269
55	8.37
57	8.163
58	7.799
60	8.082
61	8.32
62	7.98
75	8.077
87	8.495
199	8.334

С-ие №	pIC ₅₀
203	8.682
222	8.075
229	7.279
230	8.439
232	7.602
239	8.703
241	7.985
242	7.94
264	7.497
265	8.25

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Полиарилкарбоксамидни съединения с формула (I)



техните *N*-оксиди, фармацевтично приемливи присъединителни соли и стереохимични изомерни форми, в които

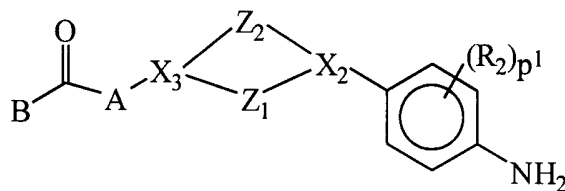
- Z_1 е избран от $(CH_2)_n$, където n е 1 до 3, CH_2CH_2O и OCH_2CH_2 ;
- Z_2 е $(CH_2)_m$, където m е 1 или 2;
- X_1 представлява O , CH_2 , CO , NH , CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 или пряка връзка;
- X_2 и X_3 са поотделно независимо избрани от CH , N и sp^2 въглероден атом;
- R_1 е водород или C_{1-4} алкил;
- Ar^1 е ароматен пръстен, избран от фенил, нафталенил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, имидазолил, пиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, пиролил, фуранил и тиенил, евентуално заместени с един или два R_3 заместителя;
- Ar^2 е ароматен пръстен, избран от фенил, нафталенил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, имидазолил, пиазолил, тиазолил, изотиазолил,

оксазоллил, пиролил, фуранил и тиенил, евентуално заместени с един, два или три R_4 заместителя;

- всеки R_2 и R_3 е независимо избран от C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, хало и трифлуорометил;
- всеки R_4 е независимо избран от C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, хало, хидрокси, меркапто, циано, нитро, C_{1-4} алкилтио или полихало- C_{1-6} алкил, амино, C_{1-4} алкиламино и ди(C_{1-4} алкил)амино;
- p^1 и p^2 са поотделно 0 до 2;
- p^3 е 0 до 3;
- X_1 и R_4 , взети заедно с ароматните пръстени Ar^1 и Ar^2 , към които са прикачени, могат да образуват флуорен-1-илова или флуорен-4-илова група;
- А представлява C_{1-6} алкандиил, заместен с една или две групи, избрани от арил, хетероарил и C_{3-10} циклоалкил; или когато X_3 е СН, А може също така да представлява азотен атом, заместен с водород, C_{1-10} алкил, арил, хетероарил, арил C_{1-10} алкил, хетероарил C_{1-10} алкил или C_{3-10} циклоалкил;
- В представлява водород; C_{1-10} алкил; арил или хетероарил, всеки евентуално заместен с група, избрана от хало, циано, нитро, C_{1-4} алкилокси, амино, C_{1-10} алкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, C_{1-10} ацил, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкоксикарбонил, C_{1-10} алкиламинокарбонил и ди(C_{1-10} алкил)аминокарбонил; арил C_{1-10} алкил; хетероарил C_{1-10} алкил; C_{3-10} циклоалкил; полихало C_{1-6} алкил; C_{3-6} алкенил; C_{3-6} алкинил; NR_6R_7 ; или OR_8 ;

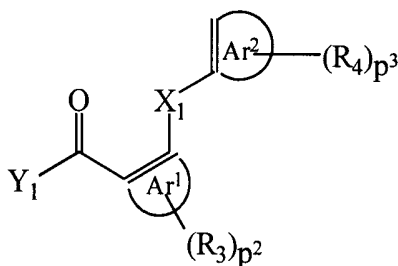
- R_6 и R_7 поотделно независимо представляват водород, C_{1-10} алкил, арил или хетероарил, всеки евентуално заместен с група, избрана от хало, циано, C_{1-4} алкилокси, amino, C_{1-10} алкиламино, ди(C_{1-10} -алкил)амино, C_{1-10} ацил, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкиламинокарбонил и ди(C_{1-10} алкил)аминокарбонил; арил C_{1-10} алкил, хетероарил C_{1-10} -алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{7-10} полициклоалкил, полихало C_{1-6} -алкил, C_{3-8} алкенил, C_{3-8} алкинил, кондензиран бензо- C_{5-8} -циклоалкил, и където R_6 и R_7 , взети заедно с азотния атом, към които са прикачени, могат да образуват C_{4-8} наситен хетероциклен радикал; и
- R_8 представлява C_{1-10} алкил, арил или хетероарил, всеки евентуално заместен с група, избрана от хало, циано, нитро, C_{1-4} -алкилокси, amino, C_{1-10} алкиламино, ди(C_{1-10} -алкил)амино, C_{1-10} -ацил, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкиламинокарбонил и ди(C_{1-10} алкил)-аминокарбонил; арил C_{1-10} алкил; хетероарил C_{1-10} алкил; и C_{3-10} -циклоалкил; C_{7-10} полициклоалкил; полихало C_{1-6} алкил; C_{3-8} -алкенил; C_{3-8} алкинил; или кондензиран бензо- C_{5-8} циклоалкил.
 2. Поликарбоксамидни съединения съгласно претенция 1, в които Z_1 , Z_2 , X_2 и X_3 , взети заедно, образуват 6-членен хетероцикъл.
 3. Поликарбоксамидни съединения съгласно претенция 1 или претенция 2, в които Z_1 , Z_2 , X_2 и X_3 , взети заедно, образуват пиперидинова или пиперазинова група и X_1 е пряка връзка.
 4. Поликарбоксамидни съединения съгласно всяка претенция от 1 до 3, в които R_2 и R_3 са поотделно водород и R_4 е водород, трифлуорометил, хлоро или трет-бутил.

5. Метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4, характеризиращ се с това, че междинен феноленамин с формула (II)



(II)

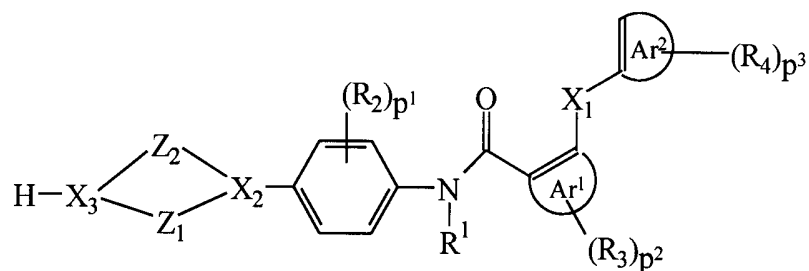
в която Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 , p^1 , R_1 , R_2 , A и B са според дефинираното във формула (I), се привежда във взаимодействие с полиарилкарбоксилна киселина или халогенид с формула (III),



(III)

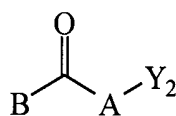
в която X_1 , Ar^1 , Ar^2 , p^2 , p^3 , R_3 и R_4 са според дефинираното във формула (I) и Y_1 е избран от хидрокси и хало, в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално в присъствието на подходяща база, като споменатият метод евентуално включва допълнително превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми.

6. Метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4, където X_3 е азот, характеризиращ се с това, че междинно съединение с формула (IV)



(IV)

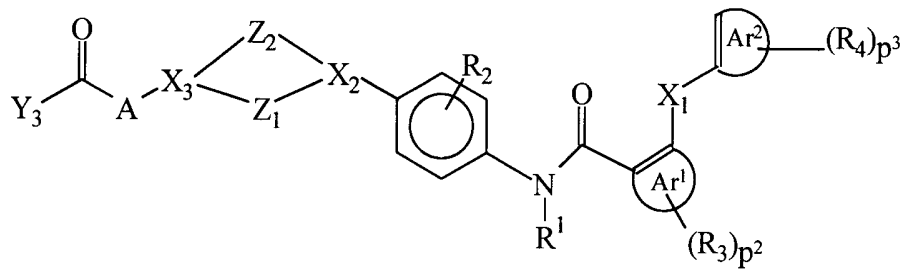
в която Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 са според дефинираното във формула (I) и X_3 е азот, се привежда във взаимодействие с реагент с формула (V)



(V)

в която A и B са според дефинираното във формула (I) и Y_2 е избран от хало, тозилокси, мезилокси, нафтилсулфониокси или $-A-Y_2$ е R'_5COR_5 , където R_5 и R'_5 са такива, че радикалът R'_5CHR_5 да се включва в дефиницията за A във формула (I), в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално в присъствието на най-малко един подходящ активатор на нуклеофилното заместване и/или на подходяща база, като споменатият метод евентуално включва допълнително превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми.

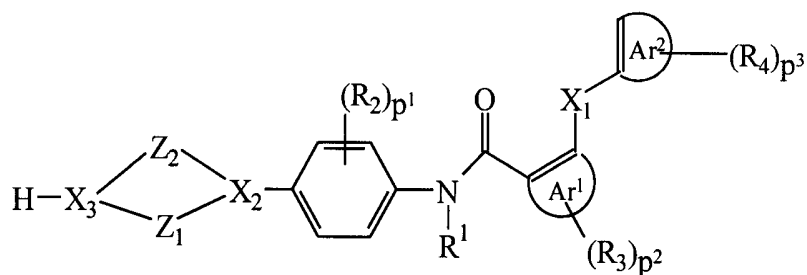
7. Метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4, характеризиращ се с това, че междинно съединение с формула



(VI)

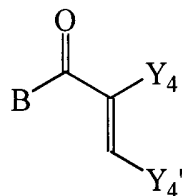
в която Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , X_3 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и A са според дефинираното във формула (I) и Y_3 е избран от хало и хидрокси, се привежда във взаимодействие с реагент с формула BH , където B е NR_6R_7 или OR_8 и R_6 , R_7 и R_8 са според дефинираното във формула (I), в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално в присъствието на най-малко един подходящ свързващ реагент и/или на подходяща база, като споменатият метод евентуално допълнително включва превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми.

8. Метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4, където X_3 е азот и където A е група, подходяща за реакция на присъединяване по Michael, характеризиращ се с това, че междинно съединение с формула



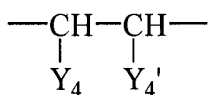
(IV)

в която Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 са според дефинираното във формула (I) и X_3 е азот, се привежда във взаимодействие с реагент с формула (VII),



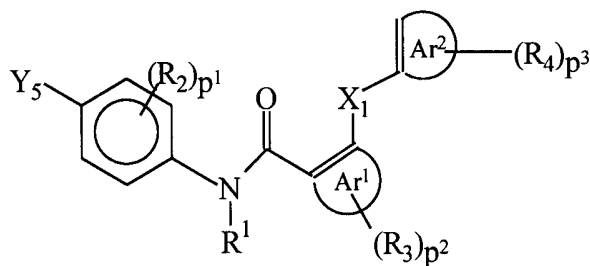
(VII)

в която B е според дефинираното във формула (I), и Y_4 и Y_4' са такива, че радикалът



да се включва в дефиницията за A във формула (I), в най-малко един инертен за реакцията разтворител, като споменатият метод евентуално включва допълнително превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми.

9. Метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4, характеризиращ се с това, че междинно съединение с формула (VIII)

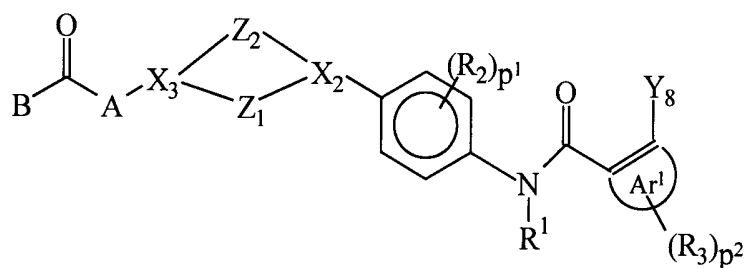


(VIII)

в която X_1 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 са според дефинираното във формула (I) и Y_5 е избран от хало, $B(OH)_2$,

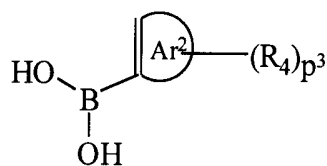
в която Z_1 , Z_2 , X_3 , A и B са според дефинираното във формула (I), единият от Y_6 и Y_7 е избран от бром, йодо и трифлуорометилсулфонат, а другият от Y_6 и Y_7 е избран от три-(C_{1-4} алкил)калай, $B(OH)_2$, алкилборонати и техни циклични аналози, в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално в присъствието на най-малко един свързващ реагент на базата на преходен метал и/или на най-малко един подходящ лиганд, като споменатият метод евентуално допълнително включва превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми.

11. Метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно всяка претечия от 1 до 4, характеризиращ се с това, че междинно съединение с формула (XII)

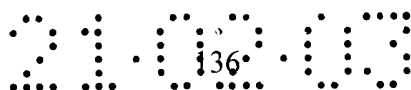


(XII)

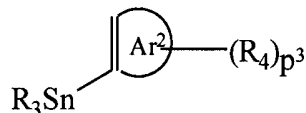
в която Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 , p^1 , p^2 , Ar^1 , R_1 , R_2 , R_3 , A и B са според дефинираното във формула (I) и Y_8 е избран от бром, йодо и трифлуорометилсулфонат, се привежда във взаимодействие или с арилборна киселина с формула (XIII a)



(XIII-a)



в която p^3 , Ar^2 и R_4 са според дефинираното във формула (I), или с арилкалаен реагент с формула (XIII b)

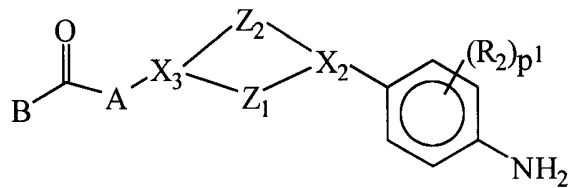


(XIII-b)

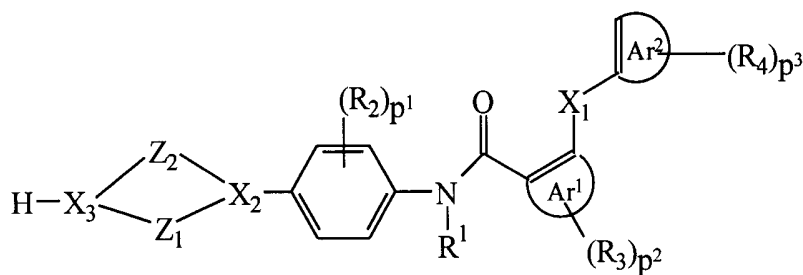
в която R_3 , R_4 , Ar^2 и p^3 са според дефинираното във формула (I), в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално в присъствието на най-малко един свързващ реагент на базата на преходен метал и/или на най-малко един подходящ лиганд, като споменатият метод евентуално допълнително включва превръщане на съединение с формула (I) в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми.

12. Метод за получаване на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4, където В е NR_6R_7 , от полиарилкарбоксамидно съединение съгласно претенция 1, където В е OR_5 , характеризиращ се с това, че включва в първия етап хидролизиране на последното и във втория етап - взаимодействие на получената съответна карбоксилна киселина с амин с формула HNR_6R_7 в най-малко един инертен за реакцията разтворител и евентуално включващ допълнително превръщане на полученото съединение с формула (I), в което В е NR_6R_7 , в негова присъединителна сол и/или получаване на негови стереохимични изомерни форми.

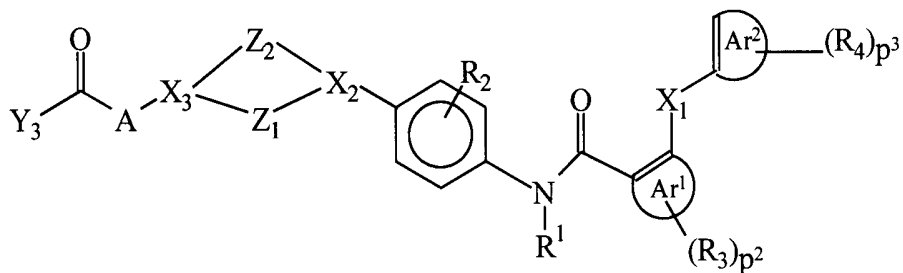
13. Съединения с всяка една от формулите:



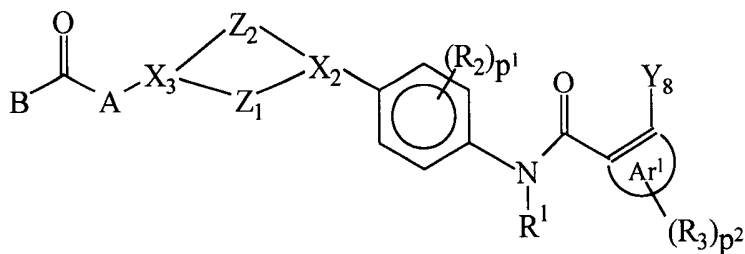
(II)



(IV)



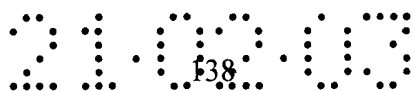
(VI)



(XII)

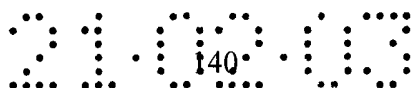
където:

- Z_1 е избран от $(CH_2)_n$, където n е 1 до 3, CH_2CH_2O и OCH_2CH_2 ;
- Z_2 е $(CH_2)_m$, където m е 1 или 2;



- X_1 представлява O, CH_2 , CO, NH, CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 или пряка връзка;
- X_2 и X_3 са поотделно независимо избрани от CH, N и sp^2 въглероден атом;
- R_1 е водород или C_{1-4} алкил;
- Ar^1 е ароматен пръстен, избран от фенил, нафталенил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, имидазолил, пиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, пиролил, фуранил и тиенил, евентуално заместен с един или два R_3 заместителя;
- Ar^2 е ароматен пръстен, избран от фенил, нафталенил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, имидазолил, пиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, пиролил, фуранил и тиенил, евентуално заместен с един, два или три R_4 заместителя;
- всеки R_2 и R_3 е независимо избран от C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, хало и трифлуорометил;
- всеки R_4 е независимо избран от C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, хало, хидрокси, меркапто, циано, нитро, C_{1-4} алкилтио или полихало- C_{1-6} алкил, амино, C_{1-4} алкиламино и ди(C_{1-4} алкил)амино;
- p^1 и p^2 са поотделно 0 до 2;
- p^3 е 0 до 3;
- X_1 и R_4 , взети заедно с ароматните пръстени, към които са прикачени, могат да образуват флуорен-1-илова или флуорен-4-илова група;

- А представлява C_{1-6} алкандиил, евентуално заместен с една или две групи, избрани от арил, хетероарил и C_{3-10} циклоалкил; кислород; или пряка връзка;
- В представлява водород; C_{1-10} алкил; арил или хетероарил, всеки евентуално заместен с група, избрана от хало, циано, нитро, C_{1-4} алкилокси, amino, C_{1-10} алкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, C_{1-10} ацил, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкоксикарбонил, C_{1-10} алкиламинокарбонил и ди(C_{1-10} алкил)аминокарбонил; арил C_{1-10} алкил; хетероарил C_{1-10} алкил; C_{3-10} циклоалкил; полихало C_{1-6} алкил; C_{3-6} алкенил; C_{3-6} алкинил; NR_6R_7 ; или OR_8 ;
- R_6 и R_7 поотделно независимо представляват водород, C_{1-10} алкил, арил или хетероарил, всеки евентуално заместен с група, избрана от хало, циано, C_{1-4} алкилокси, amino, C_{1-10} алкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, C_{1-10} ацил, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкиламинокарбонил и ди(C_{1-10} алкил)аминокарбонил; арил C_{1-10} алкил, хетероарил C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{7-10} полициклоалкил, полихало C_{1-6} алкил, $C_{3,8}$ алкенил, $C_{3,8}$ алкинил, кондензиран бензо- C_{5-8} циклоалкил и където R_6 и R_7 , взети заедно с азотния атом, към който са прикачени, могат да образуват C_{4-8} наситен хетероциклен радикал;
- R_8 представлява C_{1-10} алкил, арил или хетероарил, всеки евентуално заместен с група, избрана от хало, циано, нитро, C_{1-4} алкилокси, amino, C_{1-10} алкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, C_{1-10} ацил, C_{1-10} алкилтио, C_{1-10} алкиламинокарбонил и ди(C_{1-10} алкил)аминокарбонил; арил C_{1-10} алкил; хетероарил C_{1-10} алкил;



C_{3-10} циклоалкил; C_{7-10} полициклоалкил; полихало C_{1-6} алкил; C_{3-8} -алкенил; C_{3-8} алкинил; или кондензиран бензо- C_{5-8} циклоалкил;

- когато X_3 е СН, А може също така да представлява азотен атом, заместен с водород, C_{1-10} алкил, арил, хетероарил, арил C_{1-10} алкил, хетероарил C_{1-10} алкил или C_{3-10} циклоалкил;
- Y_1 и Y_3 са поотделно независимо избрани от хидрокси и хало;
- Y_5 е избран от хало, $B(OH)_2$, алкилборонати и техни циклични аналози; и
- Y_6 и Y_8 са поотделно независимо избрани от бром, йодо и трифлуорометилсулфонат,

които се използват като междинни съединения за получаването на полиарилкарбоксамидните съединения съгласно всяка претенция от 1 до 4.

14. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа най-малко един фармацевтично приемлив носител и терапевтично ефективно количество от съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4.

15. Поликарбоксамидно съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4 за използване като лекарство.

16. Поликарбоксамидно съединение съгласно претенция 13 за използване при лечение на хиперлипидемия, затлъстяване, диабет тип II, атеросклероза, исхемична болест на сърцето, болест на периферните съдове, болест на мозъчните съдове, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, панкреатит или болест на коронарната артерия.

17. Фармацевтичен състав съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че допълнително съдържа най-малко едно понижаващо липидите средство.

18. Метод за лечение на състояние, избрано от хиперлипидемия, затлъстяване, диабет тип II, атеросклероза, исхемична болест на сърцето, болест на периферните съдове, болест на мозъчните съдове, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, панкреатит или болест на коронарната артерия, който се състои в прилагане на бозайник, нуждаещ се от такова лечение, на полиарилкарбоксамидно съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4 в количество, достатъчно да понижи секрецията на аполипопротеин В.