

Настоящее изобретение относится к новым карбоксамидным соединениям, к способу их получения и получения их физиологически совместимых солей, а также к их применению в качестве антагонистов МСН и к их применению для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики и/или лечения состояний и/или заболеваний, вызываемых МСН или состоящих в иной причинной связи с МСН. Настоящее изобретение относится далее к применению по меньшей мере одного предлагаемого в нем соединения для влияния на пищевое поведение млекопитающего, а также для снижения веса тела и/или для предупреждения увеличения веса тела млекопитающего. Помимо этого настоящее изобретение относится к композициям и лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере одно предлагаемое в нем соединение, а также к способу получения таких композиций и лекарственных средств.

Предпосылки создания изобретения

Питание, т.е. прием пищи и ее переваривание, всасывание и усвоение в организме, имеет жизненно важное значение для всех живых организмов на протяжении всей их жизни. Поэтому какие-либо отклонения от нормы при приеме пищи и ее переваривании, всасывании и усвоении в организме обычно приводят к возникновению различного рода расстройств, а также различных заболеваний. Изменение образа жизни людей и их пищевых привычек, главным образом в индустриальных странах, способствовало в последние десятилетия росту количества людей, страдающих ожирением. Ожирение у страдающих им людей непосредственно приводит к ограничению их подвижности и снижению "качества" жизни. Эти проблемы дополнительно усугубляются тем, что ожирение часто является причиной развития других заболеваний, например диабета, дислипидемии, артериальной гипертензии, артериосклероза и ишемических болезней сердца. Помимо этого из-за одной только избыточной массы тела возрастает нагрузка на опорно-двигательный аппарат, что может привести к развитию хронических патологических процессов и заболеваний, таких как артрит или остеоартрит. Тем самым ожирение представляет для общества серьезную угрожающую здоровью людей проблему.

Под термином "ожирение" подразумевается избыток жировой ткани в организме. В этом отношении ожирение принципиально следует рассматривать как любую повышенную степень отложения жира в организме, связанную с риском угрозы здоровью человека. Провести четкую границу между "нормальными" и страдающими ожирением индивидуумами в конечном итоге не представляется возможным, однако вполне резонно предположить, что связанный с ожирением риск угрозы здоровью человека возрастает пропорционально увеличению количества избыточно откладывающегося в его организме жира. В целях упрощения в контексте настоящего изобретения как страдающие ожирением преимущественно рассматриваются индивидуумы, у которых индекс (или показатель) массы тела, который рассчитывается как отношение измеренной в килограммах массы тела к возведенному в квадрат росту (в метрах), превышает значение 25, прежде всего превышает значение 30.

За исключением физической нагрузки и перехода на сбалансированное, рациональное питание никакой иной, позволяющей добиться 100%-ного результата возможности эффективного снижения массы тела лечебными средствами в настоящее время не существует. Поскольку, однако, ожирение представляет собой повышенный фактор риска возникновения серьезных и даже угрожающих жизни заболеваний, существенно возрастает то значение, которое придается поиску фармацевтических действующих веществ для профилактики и/или лечения ожирения. Предложенный в последнее время подход к решению этой проблемы основан на терапевтическом применении антагонистов МСН (см., в частности, WO 01/21577, WO 01/82925).

Меланинконцентрирующий гормон (сокращенно МСН от англ. "melanin-concentrating hormone") представляет собой циклический нейропептид, состоящий из 19 аминокислот. У млекопитающих этот гормон синтезируется преимущественно в гипоталамусе, откуда он через проекции гипоталамических нейронов достигает других областей головного мозга. В организме человека биологическая активность этого гормона опосредуется двумя различными связанными с гликопротеином рецепторами (GPCR) из семейства родственных родасину GPCR-рецепторов, т.е. МСН-рецепторами 1 и 2 (МСН-1R, МСН-2R).

Результаты исследований функции МСН на модели животных позволяют получить вполне достоверные данные о той роли, которую этот пептид играет в регуляции энергетического баланса, т.е. в изменении метаболической активности в организме животных и потреблении ими корма [1, 2]. Так, например, крысы после интравентрикулярного введения им МСН начинали потреблять большее количество корма по сравнению с контрольными животными. Наряду с этим трансгенные крысы, организм которых вырабатывает МСН в больших количествах по сравнению с количеством МСН, вырабатываемым в организме контрольных животных, после получения богатого жиром корма гораздо быстрее набирали в весе по сравнению с животными с не измененным в экспериментальных целях уровнем МСН. Помимо этого удалось установить, что между фазами повышенной потребности в корме и количеством мРНК МСН в гипоталамусе крыс существует положительная корреляция. Однако особой информативностью касательно функции МСН обладают данные экспериментов на "нокаутных" по МСН-гормону мышам. В результате утраты этого нейропептида животные, потребляя значительно меньше корма по сравнению с контрольными животными, начинают худеть, и у них уменьшается жировая масса.

Аноректическое действие МСН у грызунов опосредуется связанным с $G_{\alpha s}$ МСН-1R-рецептором [3-6]. В отличие от приматов, хорьков-альбиносов и собак у грызунов до настоящего времени не удалось

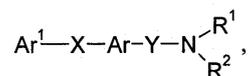
обнаружить второй рецептор. После утраты МСН-1R-рецептора у "нокаутных" по этому признаку мышей по сравнению с контрольными животными уменьшается жировая масса, возрастает степень превращения энергии в их организме, и они не прибавляют в весе при потреблении богатого жиром корма. Влияние системы МСН/МСН-1R на регуляцию энергетического баланса подтверждается также результатами экспериментов с антагонистом указанного выше рецептора (SNAP-7941) [3]. В ходе длительных опытов животные, которым вводили этот антагонист, значительно теряли в весе.

Наряду со своим аноректическим действием SNAP-7941, являющийся антагонистом МСН-1R-рецептора, в экспериментах на крысах по исследованию их поведенческих реакций дополнительно проявляет также анксиолитическое и антидепрессивное действие [3]. Результаты этих экспериментов, таким образом, убедительно свидетельствуют о том, что система МСН/МСН-1R участвует не только в регуляции энергетического баланса, но и в эмоциональной регуляции.

Литература

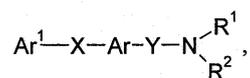
1. Qu D. и др., A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior, *Nature*, 380(6571), 1996, сс. 243-247.
2. Shimada M. и др., Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean, *Nature*, 396(6712), 1998, сс. 670-674.
3. Borowsky B. и др., Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist, *Nat. Med.*, 8(8), 2002, сс. 825-830.
4. Chen Y. и др., Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity, *Endocrinology*, 143(7), 2002, сс. 2469-2477.
5. Marsh D.J. и др., Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99(5), 2002, сс. 3240-3245.
6. Takekawa S. и др., T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist, *Eur. J. Pharmacol.*, 438(3), 2002, сс. 129-135.

В патентной литературе описаны определенные аминовые соединения, которые были предложены для применения в качестве антагонистов МСН. Так, в частности, в заявке WO 01/21577 (на имя Takeda) описаны соединения формулы



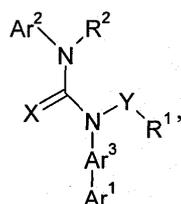
в которой Ar^1 обозначает циклическую группу, X обозначает спейсер, Y обозначает связь или спейсер, Ar обозначает ароматическое кольцо, которое может быть сконденсировано с неароматическим кольцом, R^1 и R^2 независимо друг от друга обозначают H или углеводородную группу, при этом R^1 и R^2 совместно с соседним с ними N-атомом могут образовывать N-содержащий гетероцикл, а R^2 вместе с Ar могут также образовывать спироциклическое кольцо и R^2 совместно с соседним N-атомом и Y могут образовывать также N-содержащий гетероцикл, в качестве антагонистов МСН, пригодных помимо прочего для лечения ожирения.

Помимо этого в заявке WO 01/82925 (на имя Takeda) также описаны соединения формулы



в которой Ar^1 обозначает циклическую группу, X и Y обозначают спейсерные группы, Ar обозначает необязательно замещенную конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, R^1 и R^2 независимо друг от друга обозначают H или углеводородную группу, при этом R^1 и R^2 совместно с соседним с ними N-атомом могут образовывать N-содержащее гетероциклическое кольцо, а R^2 совместно с соседним с ним N-атомом и Y могут образовывать N-содержащий гетероцикл, в качестве антагонистов МСН, пригодных помимо прочего для лечения ожирения.

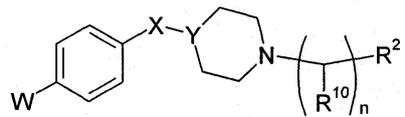
Другие аминовые соединения, обладающие антагонистической в отношении МСН активностью, предложены в заявке WO 02/057233 (на имя Schering Corp.). Описанные в этой заявке соединения соответствуют общей формуле



в которой Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 обозначают помимо прочего арил или гетероарил, X обозначает O, S или N-CN, Y обозначает простую связь или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилен, а R^1 и R^2 имеют указанные в этой заявке значения.

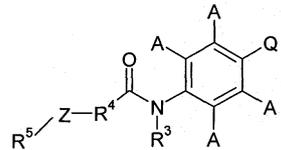
Равным образом наличием антагонистического в отношении МСН действием обладают и описан-

ные в заявке WO 02/051809 (на имя Schering Corp.) пиперидиновые производные формулы



в которой W представляет собой аминокарбонильную группу или карбоиламиногруппу с более подробно рассмотренными в указанной заявке значениями, X представляет собой $-\text{CHR}^8$, $-\text{CO}$, $-\text{C}(=\text{NOR}^9)$ - или $-\text{CR}^8=$, Y представляет собой CH, C(OH), C(C₁-C₄алкоксигруппу) или в случае двойной связи представляет собой C, R² представляет собой замещенную арильную или гетероарильную группу, R¹⁰ представляет собой H, C₁-C₆алкил или арил, а остальные остатки имеют указанные в этой заявке значения.

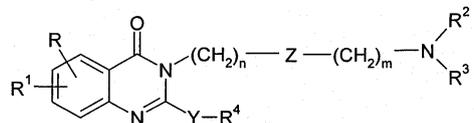
В заявке WO 02/10146 (на имя Smithkline Beecham) предложены амиды карбоновых кислот в качестве антагонистов человеческого 11CBу-рецептора. Эти соединения являются представителями семейства соединений общей структурной формулы



в которой A обозначает H, алкил, алкоксигруппу, алкенил, ацил, галоген, OH, CN или CF₃, R³ обозначает H, метил или этил, R⁴ обозначает необязательно замещенное ароматическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, Z обозначает O, S, NH, CH₂ или простую связь, R⁵ обозначает необязательно замещенное ароматическое насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо и Q обозначает группу $-\text{X}-\text{Y}-\text{NR}^1(\text{R}^2)$, в которой согласно различным частным случаям X обозначает O, S или N, Y обозначает алкиленовую или циклоалкиленовую группу, которая может быть также замещена, а R¹ и R² обозначают алкил или фенилалкил, при этом R¹ и R², R¹ и Y или R¹ и X могут быть также, как указано, соединены между собой с образованием кольцевой системы.

Другие соединения с антагонистическими в отношении MCH свойствами предложены в WO 03/035055, WO 03/033480, WO 02/06245, WO 02/04433, WO 01/87834, WO 01/21169 и JP 2001-226269.

В заявке WO 01/23365 (на имя Merck) описаны хиназолиновые соединения общей формулы

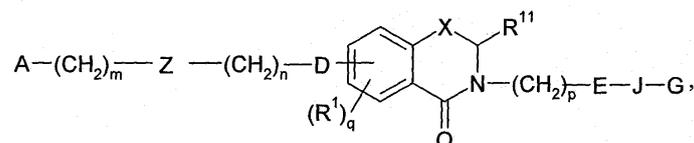


в которой Z обозначает связь или фенилен, а в заявке WO 01/23364 (на имя Merck) описаны хиназолиновые соединения той же общей формулы, в которой Z обозначает циклогексилен. В обоих случаях Y обозначает связь или C₂-C₄алкенил, а R⁴ обозначает арил, циклоалкил, фенилалкил или гетероциклическую систему. Эти соединения являются ингибиторами GPIbIX, прежде всего ингибиторами этого рецептора, лигандом которого является фактор фон Виллебранда (vWF).

Помимо этого из литературы известны ароматические соединения, которые могут содержать амидный мостик и аминогруппу и которые были предложены для применения при иных показаниях. Так, в частности, в заявке WO 99/01127 (на имя Smithkline Beecham Corp.) описаны соединения общей формулы Ar-A-E, в которой Ar обозначает необязательно замещенную ароматическую одно- или бициклическую группу, A обозначает амидный или аминовый мостик и E помимо прочего обозначает фенильную группу, которая в пара-положении замещена через спейсерную группу B замещенной аминоалкиленовой группой.

Эти соединения в качестве лигандов CCR5-рецептора предложены для лечения, в частности, астмы, atopических заболеваний и ревматоидного артрита.

В заявке WO 01/72712 (на имя Cor Therapeutics Inc.) описаны изохинолиновые соединения следующей формулы:



в которой A обозначает необязательно замещенную amino- или амидиногруппу, Z обозначает связь или алкильную, циклоалкильную, алкенильную, алкинильную или арильную спейсерную группу, m и n обозначают 0-3, D обозначает связь или указанный мостик, X обозначает NR¹² или CHR¹², p обозначает

0-3, E наряду с указанными эфирными, аминными, амидными и карбоксильными группами обозначает также связь, J обозначает связь, циклоалкиленовую, фениленовую, нафтиленовую или гетероарильную группу, G представляет собой амидные, имино- или амидиногруппы с более подробно указанными в этой заявке значениями, а остальные остатки имеют указанные в этой заявке значения. Эти соединения предложены для применения в качестве ингибиторов выделенного фактора Ха, а также ингибиторов свертывания крови и тем самым в качестве антитромботических и тромболитических действующих веществ.

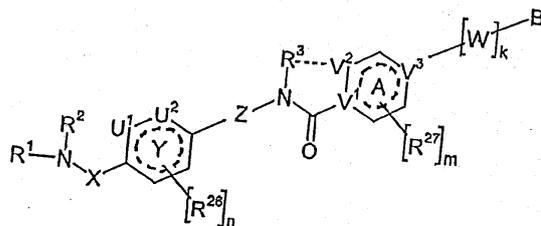
В заявке DE 19718181 A1 (на имя Boehringer Ingelheim) описаны двузамещенные бициклические гетероциклы формулы R_4 -A-Het-Ag-E, в которой R_4 представляет собой одну из аминогрупп с более подробно указанными в этой заявке значениями или же при определенных условиях может также представлять собой группу R_4 -SO₂-NR₅ или R_4 -SO₂ с указанными в этой заявке для R_4 и R_5 значениями, A представляет собой фенилен-С₁-С₃алкиленовую группу, n-С₂-С₆алкиленовую группу или С₃-С₇циклоалкилен-С₁-С₃алкиленовую группу, которые могут быть замещены указанным в этой заявке образом, Het представляет собой необязательно замещенную бензимидазольную, индольную, тетрагидрохинолиноновую или хиназолиноновую группу, Ag представляет собой необязательно замещенную фениленовую, нафтиленовую, тиениленовую, тиазолиленовую, пиридиниленовую, пиримидиниленовую, пиразиниленовую или пиридазиниленовую группу, а E представляет собой цианогруппу или группу R_bNH-C(=NH), где R_b обозначает H, OH, С₁-С₃алкил или отщепляемый in vivo остаток. Эти соединения предложены для применения в качестве ингибирующих тромбин и удлиняющих тромбиновое время действующих веществ.

Задача изобретения

В основу настоящего изобретения была положена задача предложить новые карбоксамидные соединения, прежде всего карбоксамидные соединения, которые обладают активностью в качестве антагонистов МСН. Задача настоящего изобретения состояла также в том, чтобы предложить новые карбоксамидные соединения, которые позволяли бы влиять на пищевое поведение млекопитающих и прежде всего обеспечивали бы снижение веса тела млекопитающих и/или позволяли бы предупреждать увеличение веса их тела. Задача настоящего изобретения состояла далее в том, чтобы предложить новые лекарственные средства, пригодные для профилактики и/или лечения состояний и/или заболеваний, вызываемых МСН или состоящих в иной причинной связи с МСН. В этом отношении задача настоящего изобретения заключалась прежде всего в том, чтобы предложить лекарственные средства для лечения связанных с нарушением обмена веществ расстройств, таких как ожирение и/или диабет, а также обусловленных ожирением и диабетом заболеваний и/или расстройств. Еще одна задача настоящего изобретения состояла в том, чтобы предложить предпочтительные области применения предлагаемых в нем соединений. Равным образом задача настоящего изобретения состояла в разработке способа получения предлагаемых в нем карбоксамидных соединений. Другие, очевидные для специалиста в данной области задачи настоящего изобретения непосредственно вытекают из предшествующего и последующего описания настоящего изобретения и вариантов его осуществления.

Объект изобретения

Первым объектом настоящего изобретения являются карбоксамидные соединения общей формулы I



в которой U¹, U² обозначают СН, где один из U¹ и U² может обозначать N; и V¹, V², V³ обозначают СН, где один или два из V¹, V² и V³ может обозначать N; и R¹, R² независимо друг от друга обозначают H, С₁-С₆алкил, С₃-С₇циклоалкил, С₃-С₇циклоалкил-С₁-С₃алкил, ω-гидрокси-С₂-С₃алкил, ω-(С₁-С₃алкокси)-С₂-С₃алкил, С₁-С₄алкоксикарбонил-С₁-С₃алкил, amino-С₂-С₄алкил, С₁-С₃алкиламино-С₂-С₄алкил либо ди(С₁-С₃алкил)амино-С₂-С₄алкил, фенил или фенил(С₁-С₃алкил), при этом в указанных группах и остатках один или несколько С-атомов могут быть одно- или многозамещены атомом F и/или один или два С-атома независимо друг от друга могут быть однозамещены атомом Cl или атомом Br, а фенильная группа может быть одно- или многозамещена остатком R¹² и/или может быть однозамещена нитрогруппой, или

R¹ и R² образуют С₂-С₈алкиленовый мостик таким образом, что R¹R²N - обозначает группу, выбранную из азетидина, пирролидина, пиперидина, азепана, 2,5-дигидро-1Н-пиррола, 1,2,3,6-тетрагидропиридина, 2,3,4,7-1Н-тетрагидро-1Н-азепина, 2,3,6,7-тетрагидро-1Н-азепина, пиперазина, в котором свободная иминная функция может быть замещена остатком R¹³, морфолина и тиоморфолина, при этом в указанном алкиленовом мостике один или несколько атомов водорода могут быть заменены на остаток R¹⁴, а сам этот алкиленовый мостик может быть замещен одной или двумя идентичными или различными карбо- или гетероциклическими группами Gu таким образом, что алкиленовый мостик и группа Su связаны между собой простой либо двойной связью, через совместный С-атом с образованием спироцикли-

ческой кольцевой системы, через два совместных смежных С- и/или N-атома с образованием конденсированной бициклической кольцевой системы или через три или более С- и/или N-атомов с образованием системы соединенных мостиком колец,

R^3 обозначает H или C_1 - C_6 алкил,

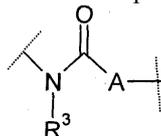
X обозначает алкиленовый мостик, выбранный из метилена, 1,2-этилена, 1,3-пропилена и 1,4-бутилена, при этом один или два атома углерода независимо один от другого могут быть замещены гидроксильной группой, ω -гидрокси- C_1 - C_3 алкилом, ω -(C_1 - C_3 алкокси)- C_1 - C_3 алкилом и/или C_1 - C_3 алкоксигруппой, один или два атома углерода в каждом случае могут быть замещены одной или двумя идентичными или различными C_1 - C_4 алкильными группами, в каждом случае один или несколько атомов углерода могут быть одно- или многозамещены атомом F, в каждом случае один или два атома углерода независимо друг от друга могут быть однозамещены атомом Cl или атомом Br и/или алкиленовый мостик может быть соединен с R^1 , включая соединенный с R^1 и X N-атом, с образованием гетероциклической группы,

Z выбран из группы, включающей $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$,

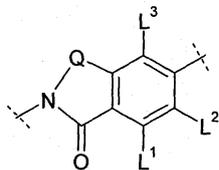
Y выбран из двухвалентных циклических групп, к которым относятся фенилен и пиридинил, где указанные выше циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким С-атомам остатком R^{20} , а в случае фенильного кольца дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой,

A выбран из двухвалентных циклических групп, к которым относятся 1,4-фенилен, 1,4-циклогексил, 1,4-циклогексенилен, 1,4-пиперидинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-1,4-ил, 2,5-пиридинил и 1,4-пиперазинил, где указанные выше циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким С-атомам остатком R^{20} , а в случае фенильного кольца дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой, и/или могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким N-атомам остатком R^{21} , или

A и R^3 могут быть соединены между собой таким образом, что фрагмент



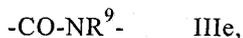
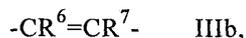
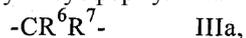
в формуле I представляет собой фрагмент субформулы II



II,

и

Q обозначает группу, выбранную из групп субформул IIIa-IIIg



L^1, L^2, L^3 независимо друг от друга имеют одно из следующих значений: H, F, Cl, Br, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 и $OCH(CH_3)_2$,

B обозначает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкенил, C_1 - C_6 алкинил, C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_7 циклоалкенил- C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_3 алкенил или C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_3 алкинил, при этом один или несколько С-атомов могут быть одно- или многозамещены галогеном и/или однозамещены гидроксильной группой и/или циклические группы могут быть одно- или многозамещены остатком R^{20} ,

W обозначает простую связь, иминогруппу или N-(C_1 - C_3 алкил)иминогруппу,

k обозначает 1, либо

V обозначает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексаноил, циклогексенил, фенил, циклогептил, циклогептенил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пирролинил, пирролил, пиперидинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, пиридинил, азепанил, пиперазинил, 1H-пирозолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, морфолинил, тиоморфолинил, индолил,

изоиндоллил, хинолинил, бензоимдазоллил, изохинолинил, фуранил или тиенил, при этом связь с группой W или при определенных условиях непосредственно с группой A осуществляется через C-атом карбоциклического фрагмента или необязательно сконденсированного фенильного или пиридинового кольца либо через N- или C-атом гетероциклического фрагмента, или

В совместно с присоединенной двойной связью группой W выбран из группы, включающей циклопентилиденметил, циклогексилиденметил и циклогексанон-4-илиденметил, при этом указанные выше циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким C-атомам остатком R^{20} , а в случае фенильной группы дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой, и/или могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким N-атомам остатком R^{21} ,

W обозначает простую связь, $-CH_2-$ или $-CH=$ и
k обозначает 1,

Su обозначает одну из следующих карбо- или гетероциклических групп:

насыщенную 3-7-членную карбоциклическую группу, ненасыщенную 5-7-членную карбоциклическую группу, фенильную группу, насыщенную 4-7-членную либо ненасыщенную 5-7-членную гетероциклическую группу с N-, O- или S-атомом в качестве гетероатома, насыщенную либо ненасыщенную 5-7-членную гетероциклическую группу с двумя или более N-атомами либо с одним или двумя N-атомами и одним O- или S-атомом в качестве гетероатомов или ароматическую гетероциклическую 5- или 6-членную группу с одним или несколькими идентичными или различными гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, при этом указанные выше циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким C-атомам остатком R^{20} , а в случае фенильной группы дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой, и/или одно- или многозамещены по одному или нескольким N-атомам остатком R^{21} ,

R^6, R^7, R^8, R^9 независимо друг от друга обозначают H, метил, трифторметил, этил, изопропил или n-пропил, а R^6 и R^7 могут также обозначать F,

R^{12} имеет одно из указанных для R^{20} значений,

R^{13} обозначает H, C_1-C_6 алкил, C_3-C_7 циклоалкил, C_3-C_7 циклоалкил- C_1-C_3 алкил, C_4-C_7 циклоалкенил, C_4-C_7 циклоалкенил- C_1-C_3 алкил-, ω -гидрокси- C_2-C_3 алкил, ω -(C_1-C_3 алкокси)- C_2-C_3 алкил, amino- C_1-C_6 алкил, C_1-C_3 алкиламино- C_1-C_6 алкил или ди(C_1-C_3 алкил)амино- C_1-C_6 алкил, фенил, фенил(C_1-C_3 алкил)-, пиридинил, диоксолан-2-ил, C_1-C_3 алкилкарбонил, гидроксикарбонил- C_1-C_3 алкил, C_1-C_4 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилкарбониламино- C_2-C_3 алкил, C_1-C_3 алкилсульфонил или C_1-C_3 алкилсульфониламино- C_2-C_3 алкил,

R^{14} обозначает галоген, C_1-C_4 алкил, гидроксил, C_1-C_4 алкоксигруппу, C_1-C_4 алкокси- C_1-C_3 алкил, гидрокси- C_1-C_3 алкил, C_1-C_4 алкилкарбонил, C_1-C_4 алкоксикарбонил, C_1-C_4 алкоксикарбонил- C_1-C_3 алкил, C_1-C_4 алкоксикарбониламиногруппу, C_1-C_4 алкоксикарбониламино- C_1-C_3 алкил, аминогруппу, (C_1-C_4 алкил)аминогруппу или ди(C_1-C_4 алкил)аминогруппу,

R^{20} обозначает галоген, гидроксигруппу, цианогруппу, C_1-C_4 алкил, C_3-C_7 циклоалкил, гидрокси- C_1-C_3 алкил, R^{22} - C_1-C_3 алкил или имеет одно из указанных для R^{22} значений,

R^{21} обозначает C_1-C_3 алкил, ω -гидрокси- C_2-C_3 алкил, фенил, фенил- C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкилкарбонил, карбоксигруппу, C_1-C_4 алкоксикарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, фенилкарбонил или фенил- C_1-C_3 алкилкарбонил,

R^{22} обозначает пиридинил, фенил, фенил- C_1-C_3 алкоксигруппу, C_1-C_3 алкоксигруппу, C_1-C_3 алкилтиогруппу, H-CO-, C_1-C_3 алкилкарбонил, C_1-C_4 алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1-C_3 алкиламинокарбонил, ди(C_1-C_3 алкил)аминокарбонил, C_1-C_3 алкилсульфонил, C_1-C_3 алкилсульфинил, C_1-C_3 алкилсульфониламиногруппу, аминогруппу, C_1-C_3 алкиламиногруппу, ди(C_1-C_3 алкил)аминогруппу, фенил- C_1-C_3 алкиламиногруппу, N-(C_1-C_3 алкил)фенил- C_1-C_3 алкиламиногруппу, ацетиламиногруппу, пропиониламиногруппу, фенилкарбонил, фенилкарбониламиногруппу, фенилкарбонилметиламиногруппу, (4-морфолинил)карбонил, (1-пирролидинил)карбонил, (1-пиперидинил)карбонил, (гексагидро-1-азепинил)карбонил, (4-метил-1-пиперазинил)карбонил, метилendioксигруппу или аминокарбониламиногруппу,

R^{26}, R^{27} независимо друг от друга имеют одно из указанных для R^{20} значений или в случае фенильной группы могут также обозначать нитрогруппу, при этом многократно присутствующие остатки R^{26}, R^{27} могут иметь идентичные или различные значения, и

m, n независимо друг от друга равны 0, 1 или 2,

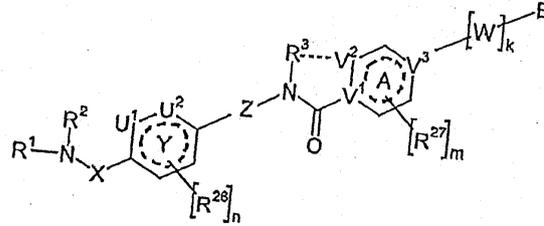
при этом в каждой из групп и каждом из остатков Z, $R^3, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{20}, R^{21}, R^{22}$ один или несколько C-атомов могут быть одно- или многозамещены фтором и/или один или два C-атома независимо друг от друга могут быть однозамещены хлором или бромом и/или одно или несколько фенильных колец независимо друг от друга дополнительно содержат один, два или три заместителя, выбранных из группы, включающей F, Cl, Br, I, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкоксигруппу, дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, аминогруппу, C_1-C_3 алкиламиногруппу, ди(C_1-C_3 алкил)аминогруппу, ацетиламиногруппу, аминокарбонил, CN, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, amino- C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкиламино- C_1-C_3 алкил и ди(C_1-C_3 алкил)амино- C_1-C_3 алкил, и/или могут быть однозамещены нитрогруппой,

а также их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры и их смеси и их физиологически совмес-

тимые соли.

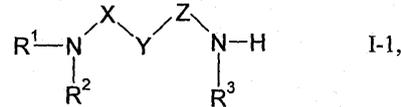
Объектом изобретения являются также соответствующие, предлагаемые в нем соединения в виде отдельных оптических изомеров, смесей отдельных энантиомеров или рацематов, в виде таутомеров, а также в виде свободных соединений или соответствующих кислотно-аддитивных солей с фармакологически приемлемыми кислотами. Равным образом в объем настоящего изобретения в соответствии с этим его объектом включены и предлагаемые в изобретении соединения, включая их соли, в которых один или несколько атомов водорода замещены на дейтерий.

Следующим объектом настоящего изобретения является способ получения карбоксамидных соединений формулы I

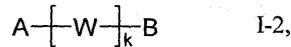


в которой A, B, W, X, Y, Z, U¹, U², V¹, V², V³, R¹, R², R³, R²⁶, R²⁷, k, n и m имеют указанные для них выше значения, заключающийся в том, что для случая A, когда остаток R³ не соединен с группой A,

а) в случае, если A представляет собой соединенную через атом азота с карбоксамидной группой азотсодержащую гетероциклическую группу, которая наряду с атомом азота может также содержать еще один или другие гетероатомы, выбранные из N, O и S, по меньшей мере один амин формулы I-1

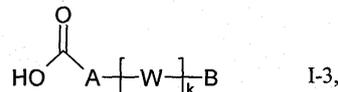


в которой R¹, R², R³, X, Y и Z имеют указанные выше значения, подвергают в растворителе или смеси растворителей в присутствии по меньшей мере одного основания взаимодействию с КДТ (1,1'-карбонилди(1,2,4-триазолом)) и по меньшей мере одним вторичным амином формулы I-2

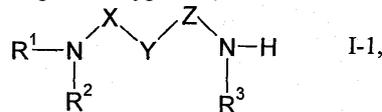


в которой A, B, W и k имеют указанные выше значения, а группа A содержит в качестве функциональной группы вторичный амин, а

б) в остальных случаях по меньшей мере одну карбоновую кислоту формулы I-3

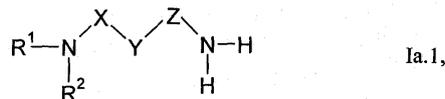


в которой A, B, W и k имеют указанные выше значения, подвергают в растворителе или смеси растворителей в присутствии по меньшей мере одного основания взаимодействию с ТБТУ (тетрафторборатом 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония) и по меньшей мере одним амином формулы I-1

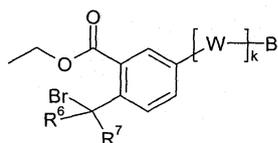


в которой R¹, R², R³, X, Y и Z имеют указанные выше значения, и для случая Б, когда остаток R³ соединен с группой A,

а) в случае, если группа Q обозначает -CR⁶R⁷- (IIIa), где R⁶ и R⁷ имеют указанные выше значения, амин формулы Ia.1

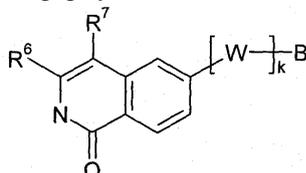


в которой R¹, R², X, Y и Z имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с производным эфира о-бромметилбензойной кислоты формулы Ia.2



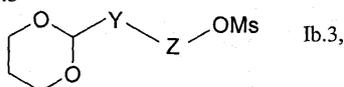
Ia.2,

в которой R^6 , R^7 , W, B и k имеют указанные выше значения,
 б) в случае, если группа Q обозначает $-CR^6=CR^7-$ (IIIb), где R^6 и R^7 имеют указанные выше значения, изохинолиновое производное формулы Ib.2



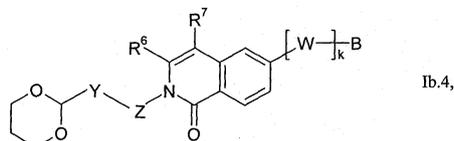
Ib.2,

в которой R^6 , R^7 , W, B и k имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с электрофильным соединением формулы Ib.3



Ib.3,

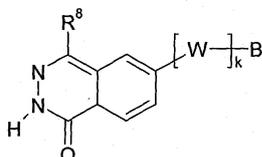
в которой Y и Z имеют указанные выше значения, а OMs представляет собой приемлемую уходящую группу, предпочтительно мезилат, с получением изохинолинового производного формулы Ib.4



Ib.4,

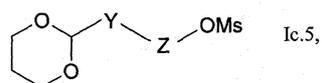
в которой R^6 , R^7 , W, B, Y, Z и k имеют указанные выше значения, и затем это изохинолиновое производное формулы Ib.4 по известным методам дериватизируют до соединения формулы I,

в) в случае, если группа Q обозначает $-N=CR^8-$ (IIIc), где R^8 имеет указанные выше значения, фталазиновое производное формулы Ic.4



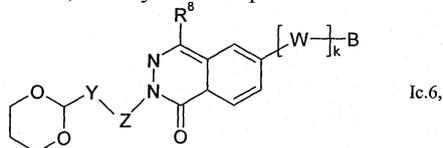
Ic.4,

в которой R^8 , W, B и k имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с электрофильным соединением формулы Ic.5



Ic.5,

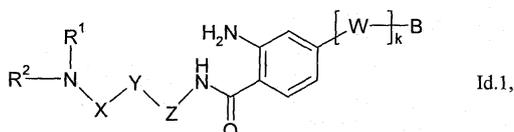
в которой Y и Z имеют указанные выше значения, а OMs представляет собой приемлемую уходящую группу, предпочтительно мезилат, с получением фталазинового производного формулы Ic.6



Ic.6,

в которой R^8 , W, B, Y, Z и k имеют указанные выше значения, и затем полученное таким путем фталазиновое производное формулы Ic.6 по известным методам дериватизируют до соединения формулы I, в котором Q обозначает $-N=CR^8-$ (IIIc),

г) в случае, если группа Q обозначает $-N=N-$ (IIIд), о-аминобензамидное производное формулы Id. 1

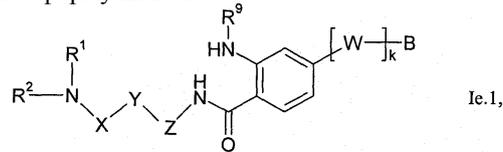


Id.1,

в которой R^1 , R^2 , W, B, X, Y, Z и k имеют указанные выше значения, превращают в присутствии приемлемого нитрита и кислоты в соединение формулы I, в которой Q обозначает $-N=N-$,

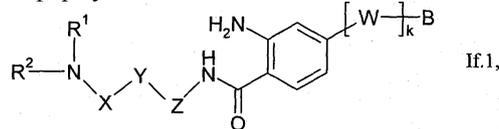
д) в случае, если группа Q обозначает $-CO-NR^9-$ (IIIe), где R^9 имеет указанные выше значения, о-

аминобензамидное производное формулы Ie.1



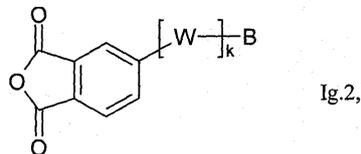
в которой R^1 , R^2 , R^9 , W , B , X , Y , Z и k имеют указанные выше значения, превращают в присутствии КДИ (карбонилдиимидазола) в соединение формулы I, в которой Q обозначает $-\text{CO}-\text{NR}^9-$,

е) в случае, если группа Q обозначает $-\text{CR}^8=\text{N}-$ (III_f), где R^8 имеет указанные выше значения, о-аминобензамидное производное формулы If.1

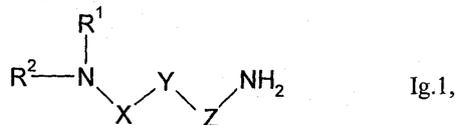


в которой R^1 , R^2 , W , B , X , Y , Z и k имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с карбоновой кислотой R^8 COOH , где R^8 имеет указанные выше значения, и/или с соответствующим активированным производным карбоновой кислоты с получением хиназолинового производного формулы I, в которой Q обозначает $-\text{CR}^8=\text{N}-$,

ж) в случае, если группа Q обозначает $-\text{CO}-$ (III_g), изобензофурандионое производное формулы Ig.2



в которой W , B и k имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с амином формулы Ig.1



в которой R^1 , R^2 , X , Y и Z имеют указанные выше значения, с получением соединения формулы I, в которой Q обозначает $-\text{CO}-$.

Объектом настоящего изобретения являются далее физиологически совместимые соли описанных выше и ниже предлагаемых в изобретении карбоксамидных соединений.

Объектом настоящего изобретения являются также композиции, содержащие по меньшей мере одно предлагаемое в изобретении карбоксамидное соединение и/или одну предлагаемую в изобретении соль и необязательно одно или несколько физиологически совместимых вспомогательных веществ.

Следующим объектом настоящего изобретения являются лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно предлагаемое в изобретении карбоксамидное соединение и/или одну предлагаемую в изобретении соль и необязательно один или несколько инертных носителей и/или разбавителей.

Равным образом объектом настоящего изобретения является применение по меньшей мере одного предлагаемого в нем карбоксамидного соединения и/или одной предлагаемой в нем соли для влияния на пищевое поведение млекопитающего.

Объектом настоящего изобретения является, кроме того, применение по меньшей мере одного предлагаемого в нем карбоксамидного соединения и/или одной предлагаемой в нем соли для снижения веса тела и/или для предупреждения увеличения веса тела млекопитающего.

Объектом настоящего изобретения является также применение по меньшей мере одного предлагаемого в нем карбоксамидного соединения и/или одной предлагаемой в нем соли для получения лекарственного средства с антагонистической в отношении МСН-рецептора активностью.

Помимо этого еще одним объектом настоящего изобретения является применение по меньшей мере одного предлагаемого в нем карбоксамидного соединения и/или одной предлагаемой в нем соли для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики и/или лечения состояний и/или заболеваний, вызываемых МСН или состоящих в иной причинной связи с МСН.

Следующим объектом настоящего изобретения является применение по меньшей мере одного предлагаемого в нем карбоксамидного соединения и/или одной предлагаемой в нем соли для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики и/или лечения связанных с нарушением обмена веществ расстройств и/или расстройств приема пищи, прежде всего ожирения, булимии, нервной булимии, кахексии, анорексии, нервной анорексии и гиперфагии.

Объектом настоящего изобретения является далее применение по меньшей мере одного предлагае-

мого в нем карбоксамидного соединения и/или одной предлагаемой в нем соли для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики и/или лечения обусловленных ожирением заболеваний и/или нарушений, прежде всего диабета, главным образом диабета типа II, диабетических осложнений, включая диабетическую ретинопатию, диабетическую невропатию, диабетическую нефропатию, инсулинорезистентность, патологическую толерантность к глюкозе, кровоизлияния в мозг, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего атеросклероза и артериальной гипертонии, артрита и гониты.

Следующим объектом настоящего изобретения является применение по меньшей мере одного предлагаемого в нем карбоксамидного соединения и/или одной предлагаемой в нем соли для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики и/или лечения гиперлипидемии, панникулита, отложения жира, злокачественного мастоцитоза, системного мастоцитоза, эмоциональных расстройств, аффективных расстройств, депрессий, состояний страха, нарушений сна, нарушений репродуктивной функции, сексуальных расстройств, нарушений памяти, эпилепсии, различных форм деменции и гормональных расстройств.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение по меньшей мере одного предлагаемого в нем карбоксамидного соединения и/или одной предлагаемой в нем соли для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики и/или лечения нарушений мочеиспускания, например недержания мочи, гиперактивности мочевого пузыря, императивных позывов на мочеиспускание, никтурии и энуреза.

Объектом настоящего изобретения является, кроме того, способ получения предлагаемого в изобретении лекарственного средства, отличающийся тем, что по меньшей мере одно предлагаемое в изобретении карбоксамидное соединение и/или по меньшей мере одну предлагаемую в изобретении соль не химическим путем объединяют с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Другим объектом настоящего изобретения является лекарственное средство, содержащее первое действующее вещество, выбранное из предлагаемых в изобретении карбоксамидных соединений и/или соответствующих солей, а также второе действующее вещество, выбранное из группы, включающей действующие вещества для лечения диабета, действующие вещества для лечения диабетических осложнений, действующие вещества для лечения ожирения, предпочтительно отличные от МСН-антагонистов, действующие вещества для лечения артериальной гипертонии, действующие вещества для лечения гиперлипидемии, включая атеросклероз, действующие вещества для лечения артрита, действующие вещества для лечения состояний страха и действующие вещества для лечения депрессий, и необязательно один или несколько инертных носителей и/или разбавителей.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, все упоминаемые в последующем группы, остатки, заместители и индексы, прежде всего А, В, W, X, Y, Z, R¹-R³, R⁶-R⁹, R¹²-R¹⁴, R²⁰, R²¹, R²², R²⁶, R²⁷, L¹, L², L³, n, m и k, имеют одно из указанных для них выше и/или ниже значений.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения в нем предлагаются соединения формулы I, в которой

R³ обозначает H, C₁-C₆алкил,

В обозначает C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкенил, C₁-C₆алкинил, C₃-C₇циклоалкил-C₁-C₃алкил, C₃-C₇циклоалкенил-C₁-C₃алкил, C₃-C₇циклоалкил-C₁-C₃алкенил или C₃-C₇циклоалкил-C₁-C₃алкинил,

Su обозначает одну из следующих карбо- или гетероциклических групп:

насыщенную 3-7-членную карбоциклическую группу, ненасыщенную 5-7-членную карбоциклическую группу, фенильную группу, насыщенную 4-7-членную либо ненасыщенную 5-7-членную гетероциклическую группу с N-, O- или S-атомом в качестве гетероатома, насыщенную либо ненасыщенную 5-7-членную гетероциклическую группу с двумя или более N-атомами либо с одним или двумя N-атомами и одним O- или S-атомом в качестве гетероатомов или ароматическую гетероциклическую 5- или 6-членную группу с одним или несколькими идентичными или различными гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, при этом указанные выше циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким C-атомам остатком R²⁰, а в случае фенильной группы дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой, и/или одно- или многозамещены по одному или нескольким N-атомам остатком R²¹,

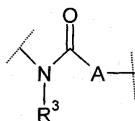
R²² обозначает фенил, фенил-C₁-C₃алкоксигруппу, C₁-C₃алкоксигруппу, C₁-C₃алкилтиогруппу, карбоксигруппу, C₁-C₃алкилкарбонил, C₁-C₃алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₃алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₃алкил)аминокарбонил, C₁-C₃алкилсульфонил, C₁-C₃алкилсульфинил, C₁-C₃алкилсульфонил-аминогруппу, аминогруппу, C₁-C₃алкиламиногруппу, ди(C₁-C₃алкил)аминогруппу, фенил-C₁-C₃алкиламиногруппу, N-(C₁-C₃алкил)фенил-C₁-C₃алкиламиногруппу, ацетиламиногруппу, пропиониламиногруппу, фенилкарбонил, фенилкарбониламиногруппу, фенилкарбонилметиламиногруппу, гидроксилалкиламинокарбонил, (4-морфолинил)карбонил, (1-пирролидинил)карбонил, (1-пиперидинил)карбонил, (гексагидро-1-азепинил)карбонил, (4-метил-1-пиперазинил)карбонил, метилendioксигруппу, аминокарбониламиногруппу или алкиламинокарбониламиногруппу,

при этом в каждой из групп и остатков Z, R³, R¹²-R¹⁴, R²⁰, R²¹, R²² один или несколько C-атомов мо-

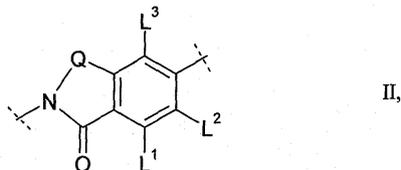
гут быть одно- или многозамещены фтором и/или один или два С-атома независимо друг от друга могут быть однозамещены хлором или бромом,

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

В первой группе соединений, предлагаемых в предпочтительном варианте осуществления изобретения, группа А и остаток R³ соединены между собой таким образом, что фрагмент



в формуле I представляет собой фрагмент субформулы II



где Q обозначает группу, выбранную из групп субформул IIIa-IIIg

-CR ⁶ R ⁷ -	IIIa,
-CR ⁶ =CR ⁷ -	IIIb,
-N=CR ⁸ -	IIIc,
-N=N-	IIIд,
-CO-NR ⁹ -	IIIe,
-CR ⁸ =N-	IIIf,
-CO-	IIIg.

Среди вышеуказанных значений группы Q предпочтительные выбраны из субформул IIIb, IIIд, IIIe, IIIf и IIIg, прежде всего IIIд, IIIe, IIIf и IIIg.

Заместители R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ в предпочтительном варианте независимо друг от друга обозначают H или C₁-C₄алкил, прежде всего H, метил или этил.

Заместители L¹, L², L³ в предпочтительном варианте независимо друг от друга имеют одно из следующих значений: H, F, Cl, Br, CH₃, CHF₂, CF₃, C₂H₅, C₃H₇, CH(CH₃)₂, OCH₃, OCHF₂, OCF₃, OC₂H₅, OC₃H₇ и OCH(CH₃)₂.

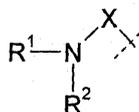
Предпочтительно, чтобы отличное от H значение, прежде всего одно из указанных выше в качестве предпочтительных значений, имел только один из заместителей L¹, L², L³. В наиболее предпочтительном варианте все три заместителя L¹, L², L³ обозначают H.

В предпочтительном варианте остатки R¹ и R² независимо друг от друга обозначают H, C₁-C₆алкил, C₃-C₇циклоалкил, C₃-C₇циклоалкил-C₁-C₃алкил, ω-гидрокси-C₂-C₃алкил, ω-(C₁-C₃алкокси)-C₂-C₃алкил, C₁-C₄алкоксикарбонил-C₁-C₃алкил, амино-C₂-C₄алкил, C₁-C₃алкиламино-C₂-C₄алкил, ди(C₁-C₃алкил)амино-C₂-C₄алкил, фенил или фенил-C₁-C₃алкил, при этом в указанных выше группах и остатках один или несколько С-атомов могут быть одно- или многозамещены фтором и/или один или два С-атома независимо друг от друга могут быть однозамещены хлором или бромом, а фенильный остаток может быть одно- или многозамещен остатком R¹² и/или однозамещен нитрогруппой.

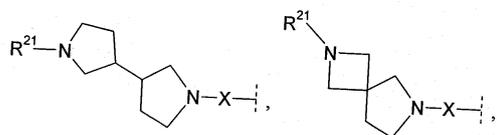
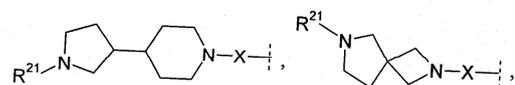
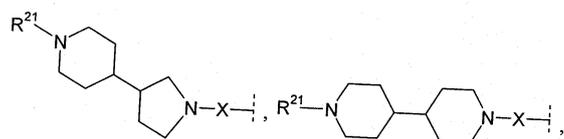
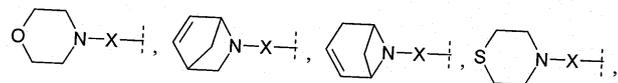
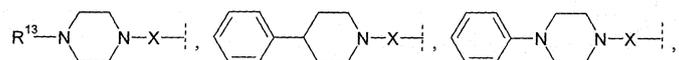
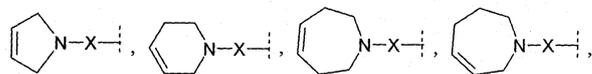
В особо предпочтительном варианте остатки R¹ и R² независимо друг от друга обозначают C₁-C₄алкил, C₃-C₇циклоалкил, C₃-C₇циклоалкил-C₁-C₃алкил, ω-гидрокси-C₂-C₃алкил, ω-(C₁-C₃алкокси)-C₂-C₃алкил или C₁-C₄алкоксикарбонил-C₁-C₃алкил, при этом один из остатков R¹ и R² может также обозначать H.

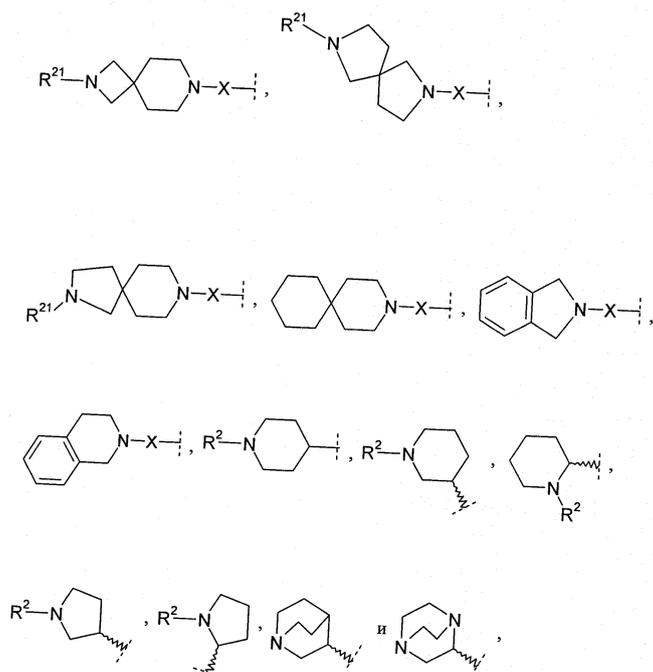
В другом предпочтительном варианте R¹ и R² образуют C₂-C₈алкиленовый мостик таким образом, что R¹R²N-образует группу, выбранную из азетидина, пирролидина, пиперидина, азепана, 2,5-дигидро-1H-пиррола, 1,2,3,6-тетрагидропиридина, 2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепинила, 2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепина, пиперазина, где свободная иминовая функция может быть замещена остатком R¹³, морфолина и тиоморфолина, при этом согласно общему определению остатков R¹ и R² один или несколько H-атомов могут быть заменены на R¹⁴ и/или указанный алкиленовый мостик может быть замещен указанным согласно общему определению остатков R¹ и R² образом одной либо двумя идентичными или различными карбо- или гетероциклическими группами Су.

В особо предпочтительном варианте фрагмент



представляет собой группу одной из следующих субформул:



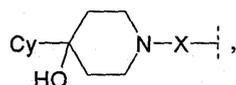


где один или несколько Н-атомов образованного группой R^1R^2N -гетероцикла могут быть заменены на R^{14} и соединенное с образованным группой R^1R^2N -гетероциклом кольцо может быть одно- или много-замещено по одному или нескольким С-атомам остатком R^{20} , а в случае фенильного кольца дополнительно может быть также однозамещено нитрогруппой.

Наиболее предпочтительны описанные выше группы R^1R^2N -, в которых R^1 и R^2 вместе с N-атомом группы R^1R^2N - образуют пирролидиновое, пиперидиновое или 2,5-дигидро-1Н-пиррольное кольцо, которое может быть замещено указанным выше образом.

К предпочтительным значениям группы R^{14} относятся C_1 - C_4 алкил, гидроксигруппа, C_1 - C_4 алкоксигруппа, C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_3 алкил, гидрокси- C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_4 алкилкарбонил, C_1 - C_4 алкоксикарбонил, C_1 - C_4 алкоксикарбонил- C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_4 алкоксикарбониламиногруппа, C_1 - C_4 алкоксикарбониламино- C_1 - C_3 алкил, аминогруппа, (C_1 - C_4 алкил)аминогруппа, ди(C_1 - C_4 алкил)аминогруппа.

Предпочтительная среди указанных выше, замещенная группой Су пиперидиновая группа имеет структуру



где Су предпочтительно обозначает фенил, который может быть замещен указанным выше образом.

Предпочтительно Х обозначает неразветвленный мостик, выбранный из метилена, 1,2-этилена, 1,3-пропилена, при этом алкиленовый мостик может быть указанным выше образом соединен с R^1 .

Наиболее предпочтительно Х обозначает алкиленовый мостик, выбранный из метилена, 1,2-этилена, где один или два С-атома независимо друг от друга могут быть замещены гидроксигруппой, ω-гидрокси- C_1 - C_3 алкилом, ω-(C_1 - C_3 алкокси)- C_1 - C_3 алкилом и/или C_1 - C_3 алкоксигруппой и/или каждый из них может быть замещен одной или двумя идентичными или различными C_1 - C_4 алкильными группами, при этом в каждом случае один или несколько С-атомов могут быть одно- или многозамещены фтором и/или в каждом случае один или два С-атома независимо друг от друга могут быть однозамещены хлором или бромом.

Если в группе Х один или два С-атома замещены гидрокси- и/или C_1 - C_3 алкоксигруппой, то замещенный С-атом предпочтительно не находится в положении, непосредственно смежном с аминогруппой, прежде всего группой $-NR^1R^2$ или $-NR^4$.

В предпочтительном варианте значение Z выбрано из группы, включающей $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, прежде всего $-CH_2-CH_2-$ и $-CH(CH_3)-CH_2-$.

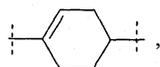
Остаток R^3 в предпочтительном варианте выбран из группы, включающей метил, этил, н-пропил, изопропил. В наиболее предпочтительном варианте остаток R^3 обозначает Н, метил или этил, прежде всего Н или метил.

Предпочтительными значениями группы R^{20} являются галоген, гидроксигруппа, цианогруппа, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил и гидрокси- C_1 - C_3 алкил. Наиболее предпочтительно R^{20} обозначает F, Cl, Br, I, OH, цианогруппу, метил, дифторметил, трифторметил, этил, н-пропил, изопропил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу или изопропоксигруппу.

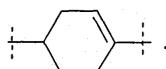
Группа Y предпочтительно выбрана из группы двухвалентных циклических групп, к которым относятся фенилен и пиридинилен, при этом указанные выше циклические группы могут быть соединены по одному или нескольким С-атомам остатком R²⁰, а в случае фенильной группы дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой.

Предпочтительные значения группы А выбраны из группы двухвалентных циклических групп, к которым относятся 1,4-фенилен, 1,4-циклогексилен, 1,4-циклогексенилен, 1,4-пиперидинилен, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-1,4-илен, 2,5-пиридинилен и 1,4-пиперазинилен, где указанные выше циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким С-атомам остатком R²⁰, а в случае фенильного кольца дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой, и/или могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким N-атомам остатком R²¹.

К указанным выше в качестве значений для Y и/или А двухвалентным циклическим группам в каждом случае относятся и их зеркально-симметричные формы, а именно формы, в которых связи с соседними группами, т.е. в случае группы Y ее связи с X и Z, а также в случае группы А ее связи с СО и W, меняются местами. Так, например, под 1,4-циклогексениленом подразумевается и группа



и группа



Под указанными выше в качестве значений для Y и А двухвалентными циклическими группами подразумеваются также все их возможные изомеры. Ниже указанные в предыдущем описании как предпочтительные значения рассмотрены более подробно.

В предпочтительном варианте группы А и/или В являются незамещенными или одно- либо двузамещены остатком R²⁰, наиболее предпочтительно являются незамещенными или однозамещены остатком R²⁰.

В предпочтительном варианте значение группы В согласно первому варианту осуществления изобретения выбрано из группы, включающей С₁-С₆алкил, С₁-С₆алкенил, С₁-С₆алкинил, С₃-С₇циклоалкил-С₁-С₃алкил, С₃-С₇циклоалкенил-С₁-С₃алкил, С₃-С₇циклоалкил-С₁-С₃алкенил и С₃-С₇циклоалкил-С₁-С₃алкинил, при этом один или несколько С-атомов могут быть одно- или многозамещены галогеном и/или однозамещены гидроксигруппой и/или цианогруппой и/или циклические группы могут быть одно- или многозамещены остатком R²⁰, W обозначает простую связь, иминогруппу, N-(С₁-С₃алкил)иминогруппу, к обозначает 1, а R²⁰ имеет одно из указанных выше значений.

При указанных выше предпочтительных значениях группы В индекс k предпочтительно обозначает 1, а W предпочтительно обозначает простую связь, иминогруппу, прежде всего простую связь.

При этом в наиболее предпочтительном варианте группа В обозначает С₃-С₆алкинил, прежде всего С₃-С₆алк-1-инил, и/или группа W обозначает простую связь, а k равняется 1.

В другом предпочтительном варианте значения группы В согласно второму варианту осуществления изобретения выбрано среди циклических групп, к которым относятся циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексанонил, циклогексенил, фенил, циклогептил, циклогептенил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пирролинил, пирролил, пиперидинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, пиридинил, азепанил, пиперазинил, 1Н-пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, морфолинил, тиоморфолинил, индолил, изоиндолил, хинолинил, бензоимидазолил, изохинолинил, фуранил и тиенил, при этом связь с группой W или при определенных условиях непосредственно с группой А осуществляется через С-атом карбоциклического фрагмента или необязательно сконденсированного фенильного или пиридинового кольца или через N- или С-атом гетероциклического фрагмента, или В совместно с присоединенной двойной связью группой W выбраны из группы, включающей циклопентилиденметил, циклогексилиденметил и циклогексанон-4-илиденметил, при этом указанные выше циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким С-атомам остатком R²⁰, а в случае фенильной группы дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой, и/или могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким N-атомам остатком R²¹.

В особо предпочтительном варианте группа В обозначает фенил, который одно-, дву- или трехзамещен, предпочтительно одно- или двузамещен, остатком R²⁰.

Под указанными выше значениями группы В подразумеваются также все возможные изомеры каждой из групп. Так, в частности, при этом имеются в виду прежде всего следующие изомеры: циклопентен-1-, -3- и -4-ил, циклогексанон-4-ил, циклогексен-1-, -3- и -4-ил, циклогептен-1-, -3-, -4- и -5-ил, азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пирролин-1-ил, пиррол-1-ил, пиперидин-1- и -4-ил, пиридин-2-, -3- и -4-ил, азепан-1-ил, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, хинолин-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- и -8-ил, изохинолин-1-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- и -8-ил, а также 1Н-бензоимидазол-1-, -2-, -4-, -5-, -6- и -7-ил.

Под значением "пиразол" подразумеваются изомеры 1Н-, 3Н- и 4Н-пиразол. Под пиразолилом

предпочтительно подразумевается 1Н-пиразол-1-ил.

Под значением "имидазол" подразумеваются изомеры 1Н-, 2Н- и 4Н-имидазол. Под имидазолилом предпочтительно подразумевается 1Н-имидазол-1-ил.

Под значением "тетрагидропиридин" подразумеваются изомеры 1,2,3,4-, 1,2,3,6- и 2,3,4,5-тетрагидропиридин. Под тетрагидропиридинилом предпочтительно подразумеваются 1,2,3,4- и 1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил.

Под значением "дигидропиридин" подразумеваются изомеры 1,2-, 1,4-, 2,3-, 2,5- и 4,5-дигидропиридин. Под дигидропиридинилом предпочтительно подразумеваются 1,2- и 1,4-дигидропиридин-1-ил.

Под значением "триазол" подразумеваются изомеры 1Н-, 3Н- и 4Н-[1,2,4]триазол, а также 1Н-, 2Н- и 4Н-[1,2,3]триазол. С учетом этого под триазолилом подразумеваются 1Н-[1,2,4]триазол-1-, -3- и -5-ил, 3Н-[1,2,4]триазол-3- и -5-ил, 4Н-[1,2,4]триазол-3-, -4- и -5-ил, 1Н-[1,2,3]триазол-1-, -4- и -5-ил, 2Н-[1,2,3]триазол-2-, -4- и -5-ил, а также 4Н-[1,2,3]триазол-4- и -5-ил.

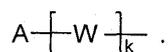
Под термином "тетразол" подразумеваются изомеры 1Н-, 2Н- и 5Н-тетразол. С учетом этого под тетразолилом подразумеваются 1Н-тетразол-1- и -5-ил, 2Н-тетразол-2- и -5-ил, а также 5Н-тетразол-5-ил.

Под значением "индол" подразумеваются изомеры 1Н- и 3Н-индол. Под индолилом предпочтительно подразумевается 1Н-индол-1-ил.

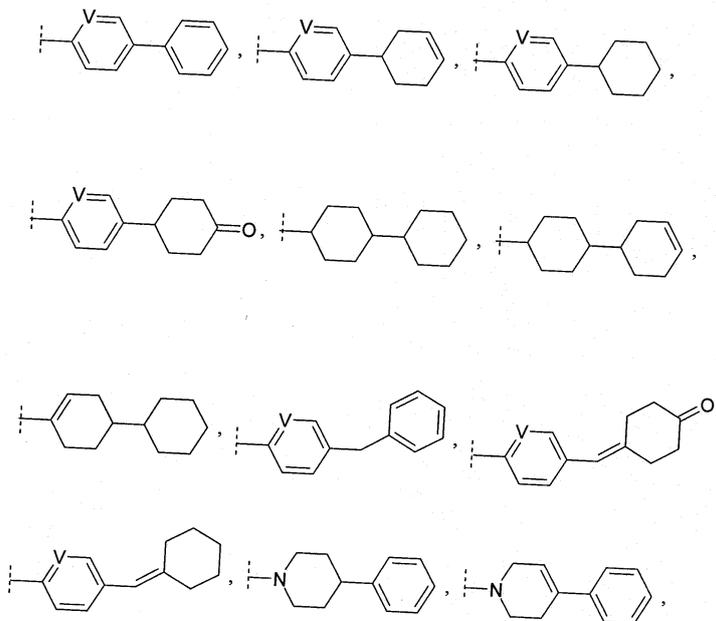
Под значением "изоиндол" подразумеваются изомеры 1Н- и 2Н-изоиндол. Под изоиндолилом предпочтительно подразумевается 2Н-изоиндол-2-ил.

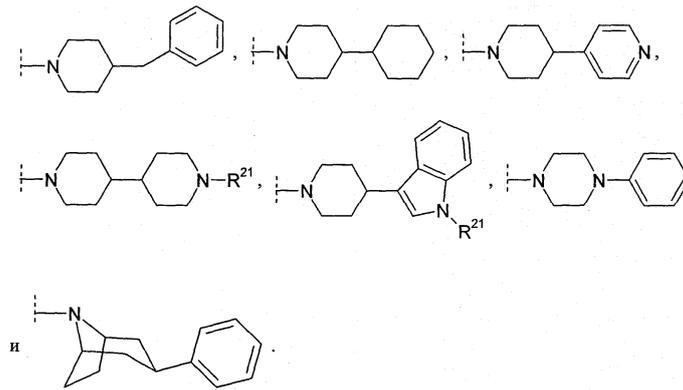
В общем случае связь с одной из вышеуказанных гетероциклических групп, прежде всего с пиразолильной, имидазолильной, тетрагидропиридинильной, дигидропиридинильной, триазолильной, тетразолильной, индолильной или изоиндолильной группой, может осуществляться через С-атом или при определенных условиях через N-атом иминовой функции.

Группа В предпочтительно является незамещенной или одно-, дву- либо трехзамещена остатком R²⁰. В наиболее предпочтительном варианте группа В одно- или двузамещена остатком R²⁰. В том случае, когда В представляет собой замещенное шестичленное кольцо, заместитель предпочтительно находится в пара-положении относительно связи с группой



Индекс k принимает значение 0. В предпочтительном варианте, в котором k равняется 1, мостик W имеет указанные выше значения, предпочтительно обозначает простую связь или -CH=. Предпочтительные значения группы субформулы -A-W-B выбраны среди представленных ниже структур, в которых V обозначает С- или N-атом, предпочтительно С-атом, при этом представленные ниже циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким С-атомам остатком R²⁰, а в случае фенильных или фениленовых групп дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой:





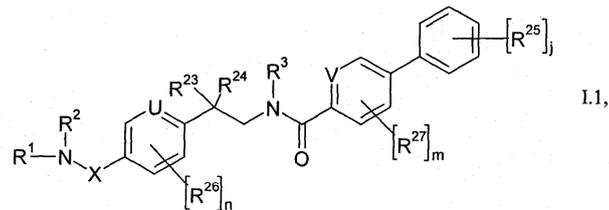
Особенно предпочтительны те соединения формулы I, в которых k равняется 1, а W обозначает простую связь.

Среди предлагаемых в изобретении соединений предпочтительны те из них, в которых одна или несколько групп, один или несколько остатков, один или несколько заместителей и/или один или несколько индексов имеют одно из указанных выше как предпочтительные значения.

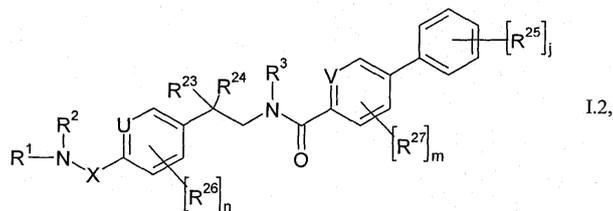
Предпочтительные значения заместителя R^{20} выбраны из группы, включающей фтор, хлор, бром, C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_3 алкоксигруппу.

Согласно изобретению предпочтительны прежде всего те предлагаемые в нем соединения, в которых Y и A независимо друг от друга выбраны из группы двухвалентных циклических групп, к которым относятся 1,4-фенилен, 1,4-циклогексилен, 1,4-циклогексенилен, 1,4-пиперидинилен, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-1,4-илен, 2,5-пиридилинен и 1,4-пиперазинилен, при этом A может быть также соединен с R^3 согласно п.2 формулы изобретения, а указанные выше циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким C -атомам остатком R^{20} , а в случае фенильной группы дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой, и/или могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким N -атомам остатком R^{21} , B обозначает фенил или циклогексил, при этом указанные группы могут быть одно- или многозамещены остатком R^{20} и/или фенильное кольцо дополнительно может быть однозамещено нитрогруппой, где R^{20} имеет указанные в п.1 формулы изобретения значения, k обозначает 1, W обозначает простую связь, Z обозначает $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$.

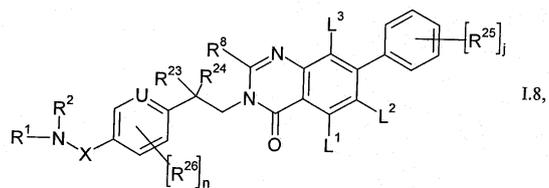
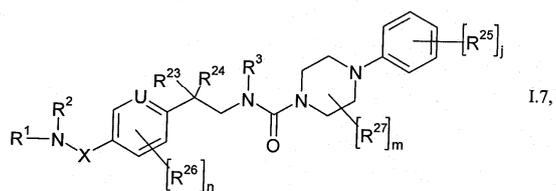
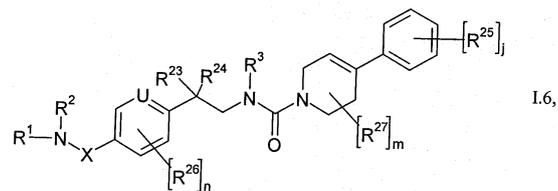
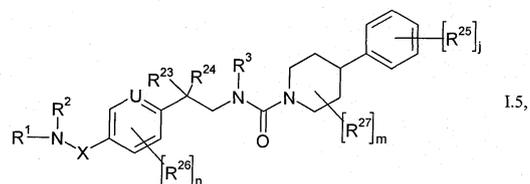
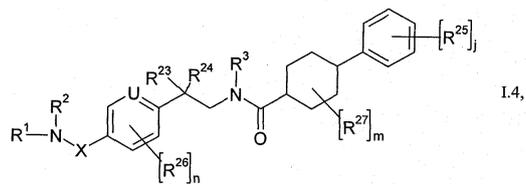
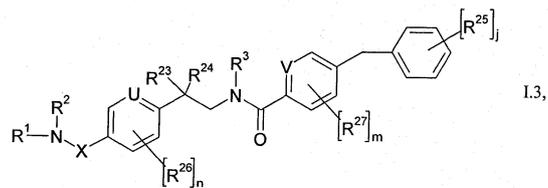
Группу особенно предпочтительных предлагаемых в изобретении соединений образуют соединения следующих формул I.1-I.14:

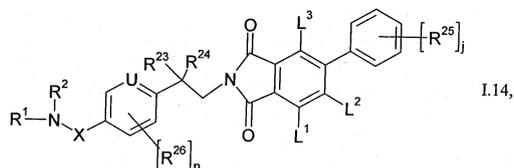
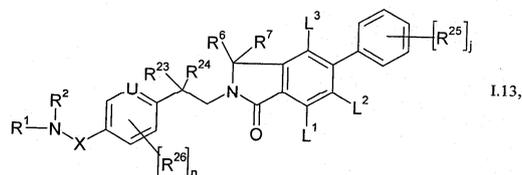
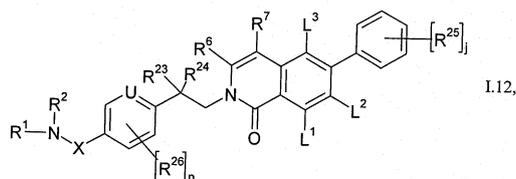
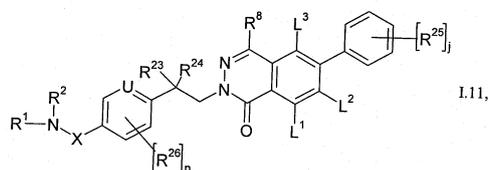
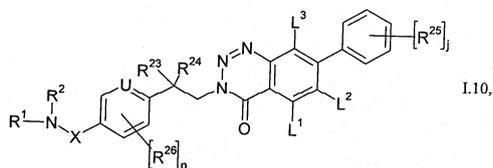
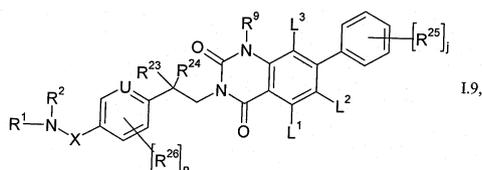


I.1,



I.2,



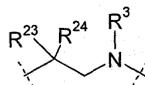


где

U, V независимо друг от друга обозначают С или N,

R²³, R²⁴ независимо друг от друга обозначают H, F, метил, трифторметил, этил, изопропил или n-пропил,

при этом в соединениях формул I.1-I.6 R²⁴ может быть соединен с R³ таким образом, что фрагмент субформулы

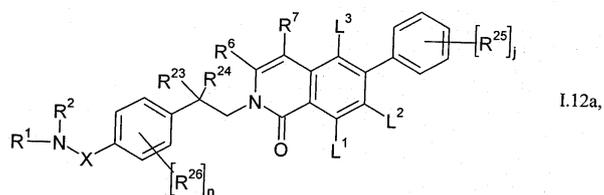
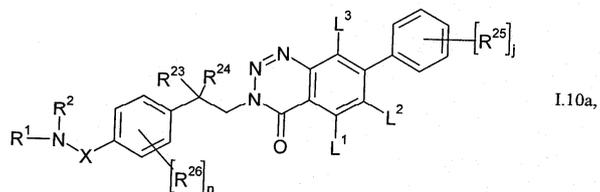
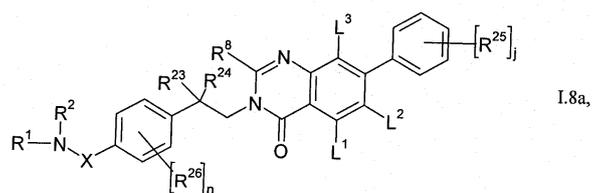
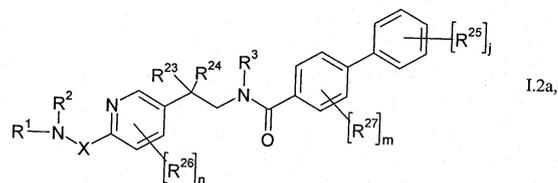
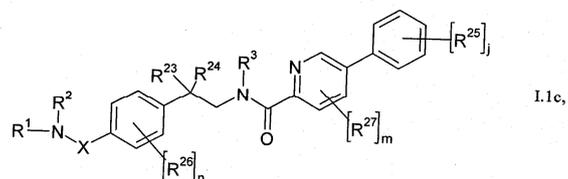
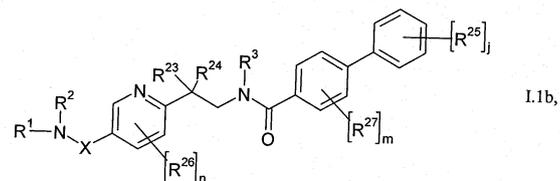
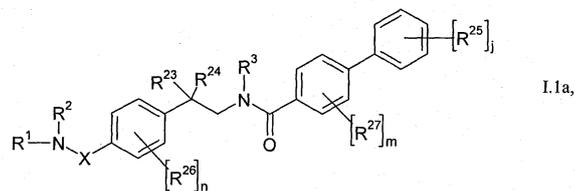


представляет собой одну из групп, выбранную из 1,3-пирролидинилена и 1,3-пиперидинилена,

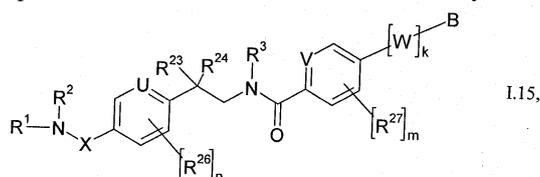
R²⁵, R²⁶, R²⁷ независимо друг от друга имеют одно из указанных для R²⁰ значений или в случае фенольной группы могут также обозначать нитрогруппу, при этом многократно присутствующие остатки

R^{25} , R^{26} , R^{27} могут иметь идентичные или различные значения,
 j обозначает 0, 1, 2, 3 или 4 и
 m , n независимо друг от друга обозначают 0, 1 или 2.

Особо предпочтительны соединения приведенных выше формул I.1, I.2, I.8, I.10 и I.12. Структуру таких особо предпочтительных соединений можно представить, в частности, следующими формулами:



где остатки и заместители имеют указанные выше и в последующем описании значения. Согласно изобретению предпочтительны далее соединения следующей субформулы



в которой В выбран из группы, включающей C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкенил, C₁-C₆алкинил, C₃-C₇циклоалкил-C₁-C₃алкил, C₃-C₇циклоалкенил-C₁-C₃алкил, C₃-C₇циклоалкил-C₁-C₃алкенил и C₃-C₇циклоалкил-C₁-C₃алкинил, где один или несколько С-атомов могут быть одно- или многозамещены галогеном и/или однозамещены гидроксигруппой или цианогруппой и/или циклические группы могут быть одно- или многозамещены остатком R²⁰, W обозначает простую связь, иминогруппу, N-(C₁-C₃алкил)иминогруппу и k обозначает 1.

Согласно этому варианту осуществления изобретения предпочтительны далее те соединения, в которых группа В обозначает C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкинил, C₃-C₇циклоалкил-C₁-C₃алкил или C₃-C₇циклоалкил-C₁-C₃алкинил, где один или несколько С-атомов могут быть одно- или многозамещены галогеном и/или однозамещены гидроксигруппой или цианогруппой и/или циклические группы могут быть одно- или многозамещены остатком R²⁰, и/или W обозначает простую связь, или N-(C₁-C₃алкил)иминогруппу и k равняется 1.

Среди представленных выше как предпочтительные предлагаемых в изобретении соединений, прежде всего субформул I.1-I.15, особенно предпочтительны те из них, в которых остатки R¹, R², R³, L¹, L², L³ и/или группа X имеют одно из указанных для них выше в качестве предпочтительных значений.

Особо предпочтительны те из предлагаемых в изобретении соединений, в которых X представляет собой -CH₂-, -CH(CH₃)- или -C(CH₃)₂-.

К особенно предпочтительным относятся далее те соединения субформул I.1-I.15, в которых

- группа U представляет собой N-атом, а группа V представляет собой С-атом, или
- группа U представляет собой С-атом, а группа V представляет собой N-атом, или
- каждая из групп U и V представляет собой С-атом.

В особенно предпочтительных предлагаемых в изобретении соединениях заместители R²⁵, R²⁶, R²⁷ независимо друг от друга обозначают F, Cl, Br, I, OH, цианогруппу, метил, диформетил, триформетил, этил, -пропил, изопропил, метоксигруппу, диформетоксигруппу, триформетоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу или изопропоксигруппу, а в случае замещения фенильной группы могут также обозначать нитрогруппу, при этом многократно присутствующие остатки R²⁵, R²⁶, R²⁷ могут иметь идентичные или различные значения, j обозначает 0, 1 или 2, а m и n независимо друг от друга обозначают 0 или 1.

Предпочтительными значениями остатков R⁶, R⁷, R⁸ и/или R⁹ в представленных выше как предпочтительные предлагаемых в изобретении соединениях независимо друг от друга являются H, метил, триформетил, этил, изопропил или н-пропил, а R⁶ и R⁷ могут также обозначать F.

Наиболее предпочтительные индивидуальные соединения выбраны из группы, включающей

- 7-(4-хлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
- 3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-7-п-толил-3Н-хиназолин-4-он,
- 3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-7-(4-триформетилфенил)-3Н-хиназолин-4-он,
- 7-(4-метоксифенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
- 7-(3,4-дихлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
- 7-(4-фторфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
- 7-(4-этилфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
- 2-метил-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-7-(4-триформетилфенил)-3Н-хиназолин-4-он,
- 2-метил-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-7-п-толил-3Н-хиназолин-4-он,
- 7-(4-хлорфенил)-2-метил-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
- 7-(4-хлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-1Н-хиназолин-2,4-дион,
- 7-(4-хлорфенил)-3-{2-[4-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил)фенил]этил}-3Н-хиназолин-4-он,
- 7-(4-хлорфенил)-3-[2-(4-диметиламинометилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
- 7-(4-хлорфенил)-3-[2-(4-пиперидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
- 7-(4-хлорфенил)-3-[2-(4-морфолин-4-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
- 7-(4-хлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он,
- 5-(4-фторфенил)-2-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]изоиндол-1,3-дион,
- [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- [2-(4-диэтиламинометилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,

- (20) [2-(4-пиперидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (21) [2-(4-диэтиламинометилфенил)этил]амид 4'-метоксибифенил-4-карбоновой кислоты,
 (22) [2-(4-диэтиламинометилфенил)этил]метиламид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (23) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)циклогексанкарбоновой кислоты,
 (24) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-метилфенилпиперидин-1-карбоновой кислоты,
 (25) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты,
 (26) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты,
 (27) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (28) (4-пирролидин-1-илметилбензилокси)амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (29) 4-циклогексил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
 (30) [2-(3-метокси-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (31) 7-(4-хлорфенил)-3-{2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}-3Н-хиназолин-4-он,
 (32) {2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (33) 7-(3-метоксифенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
 (34) 4-(4-оксоциклогексил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
 (35) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-циклогексил-1-циклогексилкарбоновой кислоты,
 (36) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-бензилпиперидин-1-карбоновой кислоты,
 (37) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-циклогексилпиперидин-1-карбоновой кислоты,
 (38) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 (39) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты,
 (40) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 (41) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-фенилпиперидин-1-карбоновой кислоты,
 (42) (4'-хлорбифенил-4-ил)-[3-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пиперидин-1-ил]метанон,
 (43) [2-метил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (44) [2-(4-пирролидин-1-илметилциклогексил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (45) 4-бензил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
 (46) 4-(4-оксоциклогексиденметил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
 (47) [2-(2-фтор-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (48) 5-(4-хлорфенил)-2-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он,
 (49) 4-пиперидин-1-ил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
 (50) 7-(4-хлорфенил)-3-{2-[4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он,
 (51) 7-(4-хлорфенил)-3-{2-[4-(3-азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этил}-3Н-хиназолин-4-он,
 (52) 7-(4-хлорфенил)-3-{2-[4-(3-азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этил}-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он,
 (53) 7-(4-хлорфенил)-3-{2-[4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}-3Н-хиназолин-4-он,
 (54) 7-(4-хлорфенил)-3-(2-{4-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-илметил]фенил}этил)-3Н-хиназолин-4-он,
 (55) 6-(4-хлорфенил)-2-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-2Н-изохинолин-1-он,
 (56) [2-(3-бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (57) [2-(3-метил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (58) {2-[4-(1-этилпиперидин-2-ил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (59) {2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (60) {2-[4-(2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (61) {2-[4-(1,3-дигидроизоиндол-2-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (62) (2-{4-[(диизопропиламино)метил]фенил}этил)амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (63) {2-[3-бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (64) {2-[4-(2-диметиламинометилпирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,

- (65) {2-[4-(3-диметиламинопирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (66) [2-(2-бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (67) 4-пент-1-инил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
- (68) [2-(6-пирролидин-1-илметилпиридин-3-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (69) [2-(1-пирролидин-1-илиндан-5-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (70) [2-(2-нитро-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (71) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 2',4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (72) {2-[4-(3-аминопирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (73) {2-[4-(2-аминометилпирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (74) {2-[4-(2-метил-2,6-диазаспиро[3.4]окт-6-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (75) [2-(5-пирролидин-1-илметилпиридин-2-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (76) [2-(3-этил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (77) {2-[4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (78) 4-(5-хлортиофен-2-ил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
- (79) [2-(2-метил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (80) {2-[3-бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-бром-3-фторбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (81) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-2-фторбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (82) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-этилбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (83) трет-бутиловый эфир [1-(4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-2-илметил]карбаминовой кислоты,
- (84) {2-[4-(2-метилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (85) {2-[4-(2-метилпирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (86) (2-{4-[(циклопропилметиламино)метил]фенил}этил)амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (87) {2-[4-(3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (88) [2-(4-{[(2-гидроксиэтил)метиламино]метил}фенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (89) трет-бутиловый эфир [1-(4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты,
- (90) {2-[4-(2,6-диметилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (91) [2-(4-азетидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (92) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3,4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (93) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-фторбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (94) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-3-фторбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (95) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 2'-фтор-4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (96) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 5-(4-хлорфенил)пиридин-2-карбоновой кислоты,
- (97) {2-[4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
- (98) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты и
- (99) {2-[4-(1-пирролидин-1-ил)этил]фенил}этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.
- Среди указанных выше индивидуальных соединений особенно предпочтительны соединения (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (47), а также (50)-(99).

В последующей части описания приведено более подробное толкование терминов и понятий, которые используются выше и ниже для описания предлагаемых в изобретении соединений.

Термином "галоген" обозначается атом, выбранный из группы, включающей атомы F, Cl, Br и I.

Термином "C₁-C_nалкил", где n имеет значение от 3 до 8, обозначается насыщенная углеводородная группа с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащая от 1 до n C-атомов. В качестве примера таких групп можно назвать метил, этил, н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, н-гексил, изогексил и другие.

Термином "C₁-C_nалкилен", где n может иметь значение от 1 до 8, обозначается насыщенный углеводородный мостик с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащий от 1 до n C-атомов. В качестве примера таких групп можно назвать метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂-CH₂-), 1-метилэтилен (-CH(CH₃)-CH₂-), 1,1-диметилэтилен (-C(CH₃)₂-CH₂-), н-проп-1,3-илен (-CH₂-CH₂-CH₂-), 1-метилпроп-1,3-илен (-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 2-метилпроп-1,3-илен (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-) и другие, а также их соответствующие зеркально-симметричные формы.

Термином " C_2-C_n алкенил", где n имеет значение от 3 до 6, обозначается углеводородная группа с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащая от 2 до n С-атомов и имеющая по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь ($C=C$). В качестве примера таких групп можно назвать винил, 1-пропенил, 2-пропенил, изопропенил, 1,3-бутадиенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-метил-1-пропенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 3-метил-2-бутенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 2,4-гексадиенил, 5-гексенил и другие.

Термином " C_1-C_n алкоксигруппа" обозначается $-O-C_1-C_n$ алкильная группа, где C_1-C_n алкил соответствует приведенному выше определению. В качестве примера таких групп можно назвать метоксигруппу, этоксигруппу, n -пропоксигруппу, изопропоксигруппу, n -бутоксигруппу, изобутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, n -пентоксигруппу, изопентоксигруппу, неопентоксигруппу, трет-пентоксигруппу, n -гексоксигруппу, изогексоксигруппу и другие.

Термином " C_1-C_n алкилтиогруппа" обозначается $-S-C_1-C_n$ алкильная группа, где C_1-C_n алкил соответствует приведенному выше определению. В качестве примера таких групп можно назвать метилтиогруппу, этилтиогруппу, n -пропилтиогруппу, изопропилтиогруппу, n -бутилтиогруппу, изобутилтиогруппу, втор-бутилтиогруппу, трет-бутилтиогруппу, n -пентилтиогруппу, изопентилтиогруппу, неопентилтиогруппу, трет-пентилтиогруппу, n -гексилтиогруппу, изогексилтиогруппу и другие.

Термином " C_1-C_n алкилкарбонил" обозначается $-CO(=O)-C_1-C_n$ алкильная группа, где C_1-C_n алкил соответствует приведенному выше определению. В качестве примера таких групп можно назвать метилкарбонил, этилкарбонил, n -пропилкарбонил, изопропилкарбонил, n -бутилкарбонил, изобутилкарбонил, втор-бутилкарбонил, трет-бутилкарбонил, n -пентилкарбонил, изопентилкарбонил, неопентилкарбонил, трет-пентилкарбонил, n -гексилкарбонил, изогексилкарбонил и другие.

Термином " C_3-C_n циклоалкил" обозначается насыщенная моно-, би-, три- или спирокарбоциклическая группа, содержащая от 3 до n С-атомов. В качестве примера таких групп можно назвать циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклододецил, бицикло[3.2.1]октил, спиро[4.5]децил, норпинил, норборнил, норкарил, адамантил и другие.

Термином " C_3-C_n циклоалкилкарбонил" обозначается $-C(=O)-C_3-C_n$ циклоалкильная группа, где C_3-C_n циклоалкил соответствует приведенному выше определению.

Термином "арил" обозначается карбоциклическая ароматическая кольцевая система, такая, например, как фенил, бифенил, нафтил, антраценил, фенантренил, флуоренил, инденил, пенталенил, азуленил, бифениленил и другие.

Используемым в настоящем описании термином "гетероарил" обозначается гетероциклическая ароматическая кольцевая система, которая наряду по меньшей мере с одним С-атомом содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O и/или S. Примерами таких групп являются фуранил, тиофенил (тиенил), пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,3,5-триазолил, пиранил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,3,5-триазинил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тетразолил, тиадазинил, индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиофенил (тианафтенил), индазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, пуринил, хиनाзолинил, хинозилинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, птеридинил, карбазолил, азепинил, диазепинил, акридинил и другие. Под термином "гетероарил" подразумеваются также частично гидрированные гетероциклические ароматические кольцевые системы, прежде всего перечисленные выше. В качестве примера подобных частично гидрированных кольцевых систем можно назвать 2,3-дигидробензофуранил, пиролинил, пиразолинил, индолинил, оксазолидинил, оксазолинил, оксазепинил и другие.

Терминами типа "арил- C_1-C_n алкил", "гетероарил- C_1-C_n алкил" и т.п. обозначается C_1-C_n алкил, который соответствует приведенному выше определению и который замещен арильной или гетероарильной группой.

Некоторые из приведенных выше терминов могут несколько раз встречаться в определении той или иной формулы или группы и в каждом таком случае независимо друг от друга имеют одно из указанных для них значений.

Под термином "ненасыщенная карбоциклическая группа" или "ненасыщенная гетероциклическая группа", используемым прежде всего в определении группы Су, наряду с полностью ненасыщенными группами подразумеваются также соответствующие, лишь частично ненасыщенные группы, главным образом одно- и двукратно ненасыщенные группы.

Используемое в настоящем описании выражение "необязательно замещенный" означает, что снабженная таким определением группа либо является незамещенной, либо одно- или многозамещена указанными в каждом конкретном случае заместителями. Если соответствующая группа является многозамещенной, то ее заместители могут быть идентичными или различными.

Описанные выше остатки и заместители могут быть рассмотренным выше образом одно- или многозамещены фтором. К предпочтительным фторированным алкильным остаткам относятся фторметил, дифторметил и трифторметил. К предпочтительным фторированным алкоксиостаткам относятся фтор-

метоксигруппа, диформетоксигруппа и трифторметоксигруппа. К предпочтительным фторированным алкилсульфинильным и алкилсульфонильным группам относятся трифторметилсульфинил и трифторметилсульфонил.

Предлагаемые в изобретении соединения общей формулы I могут содержать кислотные группы, преимущественно карбоксильные группы, и/или основные группы, такие, например, как функциональные аминогруппы. С учетом этого соединения общей формулы I могут быть представлены в виде внутренних солей, в виде солей с фармацевтически приемлемыми кислотами, такими как соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, сульфоновая кислота или органические кислоты (например малеиновая кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота, винная кислота или уксусная кислота), либо в виде солей с фармацевтически приемлемыми основаниями, такими как гидроксиды или карбонаты щелочных или щелочно-земельных металлов, гидроксиды цинка или аммония или органические амины, например диэтиламин, триэтиламин, триэтаноламин и другие.

Предлагаемые в изобретении соединения можно получать с использованием методов синтеза, которые в принципе известны как таковые. Предлагаемые в изобретении соединения предпочтительно получать описанными выше и более подробно рассмотренными ниже способами.

Предлагаемый в изобретении способ получения соединений, образующих первую группу соединений, соответствующих предпочтительным вариантам осуществления изобретения, т.е. тех соединений, в которых группа А и остаток R не соединены непосредственно друг с другом, подразделяется на два, принципиально различающихся между собой варианта.

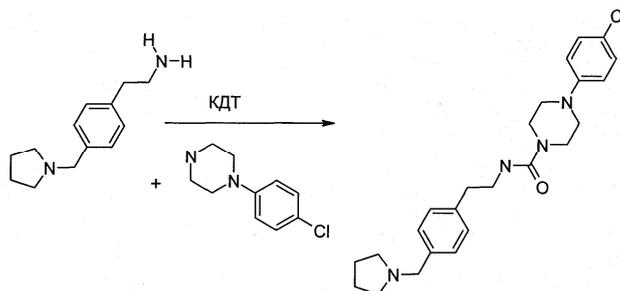
Первый вариант относится к получению тех соединений формулы I, в которых группа А представляет собой соединенную через атом азота с карбоксамидной группой азотсодержащую гетероциклическую группу, которая наряду с атомом азота может также содержать еще один или другие гетероатомы, выбранные из N, O и S. Взаимодействие амина формулы I-1 со вторичным амином формулы I-2 проиллюстрировано на приведенной ниже общей реакционной схеме 1.



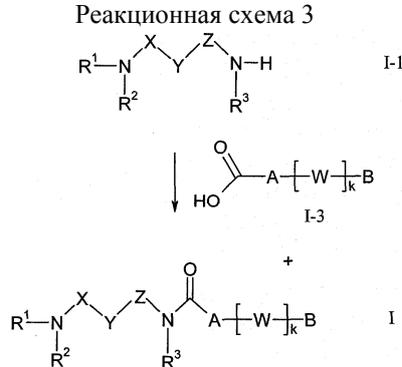
Согласно приведенной выше схеме сначала амин формулы I-1 предпочтительно подвергают взаимодействию с КДТ (1,1'-карбонилди(1,2,4-триазолом)) в растворителе или смеси растворителей, а затем реакционную смесь подвергают дальнейшему взаимодействию с амином формулы I-2, при этом к реакционной смеси до и/или после взаимодействия амина с КДТ добавляют по меньшей мере одно основание. При этом амин формулы I-1 предпочтительно подвергать взаимодействию с КДТ в интервале температур от -20 до 20°C, а последующее взаимодействие этой реакционной смеси с амином формулы I-2 предпочтительно проводить в интервале температур от 40 до 100°C при молярном соотношении между амином формулы I-1, амином формулы I-2, КДТ и основанием, составляющем 1±0,25:1±0,25:1±0,25:3±1,5. В качестве оснований предпочтительно применять азотсодержащие основания, прежде всего третичные амины, например триэтиламин.

Амин формулы I-2 может представлять собой насыщенное N-гетероциклическое соединение, например пиперазиновое производное, представленное на приведенной ниже реакционной схеме 2.

Реакционная схема 2



Второй вариант осуществления предлагаемого в изобретении способа относится к получению остальных, не подпадающих под первый вариант соединений формулы I, в которых группа А не соединена непосредственно с остатком R³. Взаимодействие карбоновой кислоты формулы I-3 с ТБТУ (тетрафторборатом 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония) и амином формулы I-1, проводимое в растворителе или смеси растворителей в присутствии по меньшей мере одного основания, проиллюстрировано на реакционной схеме 3.

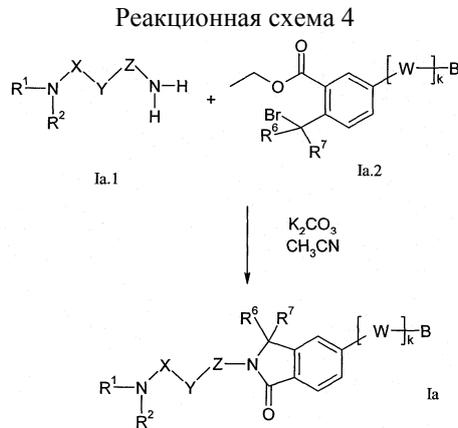


Согласно этой схеме карбоновую кислоту формулы I-3 предпочтительно подвергают взаимодействию с ТБТУ в растворителе или смеси растворителей, а затем реакционную смесь подвергают дальнейшему взаимодействию с амином формулы I-1, при этом к реакционной смеси до и/или после взаимодействия карбоновой кислоты с ТБТУ добавляют по меньшей мере одно основание. Вместо карбоновой кислоты можно также использовать соответствующие ее активированные производные, такие, например, как эфиры, орто-эфиры, хлорангидриды или ангидриды. В качестве основания предпочтительно применять азотсодержащее основание, прежде всего третичный амин, например триэтиламин. Взаимодействие карбоновой кислоты формулы I-3 с ТБТУ, а также последующее взаимодействие этой реакционной смеси с амином формулы I-1 предпочтительно проводить в интервале температур от 0 до 60°C при молярном соотношении между карбоновой кислотой формулы I-3, амином формулы I-1, ТБТУ и основанием, составляющем 1±0,25:1±0,25:1±0,25:1-4.

Исходное соединение формулы I-3 получают в соответствии с известным специалистам методом. Так, в частности, диарильные соединения получают сочетанием по реакции Сузуки (Suzuki), исходя, например, из производных п-бромарилкарбоновых кислот и производных арилбороновых кислот в присутствии катализаторов на основе Pd[0].

Предлагаемый в изобретении способ получения соединений, образующих вторую группу соединений, соответствующих предпочтительным вариантам осуществления изобретения, т.е. тех соединений, в которых группа А и остаток R³ соединены друг с другом, подразделяется на семь вариантов по числу значений группы Q, которая может представлять собой одну из групп формул IIIa-IIIg.

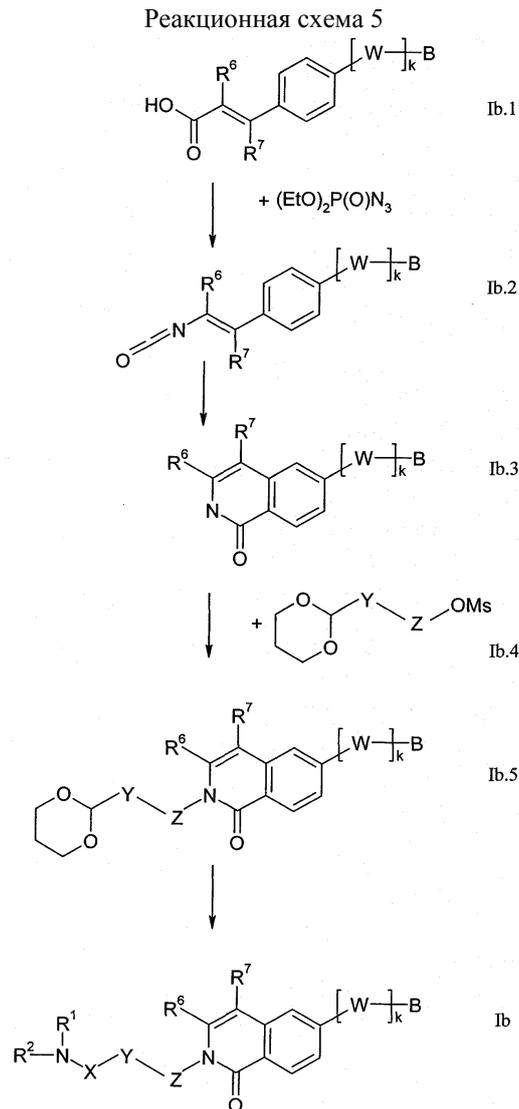
Согласно первому варианту, который относится к получению соединений, в которых Q представляет собой группу -CR⁶R⁷- (IIIa), амин формулы Ia.1 подвергают взаимодействию с производным эфира о-бромметилбензойной кислоты формулы Ia.2, что проиллюстрировано на приведенной ниже реакционной схеме 4, на которой для упрощения не показаны заместители L¹, L², L³ в фенильном кольце.



Согласно этой схеме производное эфира о-бромметилбензойной кислоты формулы Ia.2 предпочтительно подвергают взаимодействию с амином формулы Ia.1 в растворителе или смеси растворителей с добавлением по меньшей мере одного основания. Вместо производного эфира о-бромметилбензойной кислоты формулы Ia.2 можно использовать и иные соответствующие производные эфиров о-бензилбензойных кислот (с иодом или мезилатом вместо брома). В качестве основания предпочтительно использовать карбонат калия или карбонат цезия, однако можно также использовать и третичные амины,

например триэтиламин. Производное эфира *o*-бромметилбензойной кислоты формулы Ia.2 предпочтительно подвергать в ацетонитриле взаимодействию с амином формулы Ia.1 и карбонатом калия в качестве основания в интервале температур от 40 до 80°C при молярном соотношении между производным эфира *o*-бромметилбензойной кислоты Ia.2, амином формулы Ia.1 и карбонатом калия, составляющем 1±0,25:1±0,25:3±0,50.

Согласно второму варианту, который относится к получению соединений, в которых Q представляет собой группу $-CR^6=R^7-$ (IIIb), изохинолиновое производное формулы Ib.3 подвергают взаимодействию с электрофильным соединением формулы Ib.4 с получением изохинолинового производного формулы Ib.5, которое затем по известным методам дериватизируют до соединения формулы I. Изохинолиновое производное формулы Ib.3 получают из производных коричной кислоты формулы Ib.1 их взаимодействием с $(EtO)_2P(O)N_3$. Метод синтеза скелета молекулы описан у М. Becker и др. в *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9, 1999, сс. 2753-2758. Последовательность химических превращений в соответствии со вторым вариантом осуществления предлагаемого в изобретении способа проиллюстрирована на приведенной ниже реакционной схеме 5, на которой для упрощения не показаны заместители L^1, L^2, L^3 в фенильном кольце.



Соединение формулы Ib.2 предпочтительно получать в соответствии с описанной ниже последовательностью реакций. Производное акриловой кислоты формулы Ib.1 сначала под действием хлорирующих агентов, таких как тионилхлорид, пентахлорид фосфора или оксалилхлорид, превращают в хлорангидрид этой кислоты, проводя реакцию без растворителя либо при необходимости в инертном растворителе, таком как дихлорметан, при температуре в интервале от 0 до 80°C. Этот хлорангидрид затем под действием азиды натрия переводят в растворителе или смеси растворителей в азидное производное акриловой кислоты. Растворителем при этом может служить, например, диоксан, тетрагидрофуран или вода. Изоцианатное производное формулы Ib.2 предпочтительно синтезировать непосредственно, подвергая производное акриловой кислоты формулы Ib.1 в присутствии основания действию азиды дифенилового

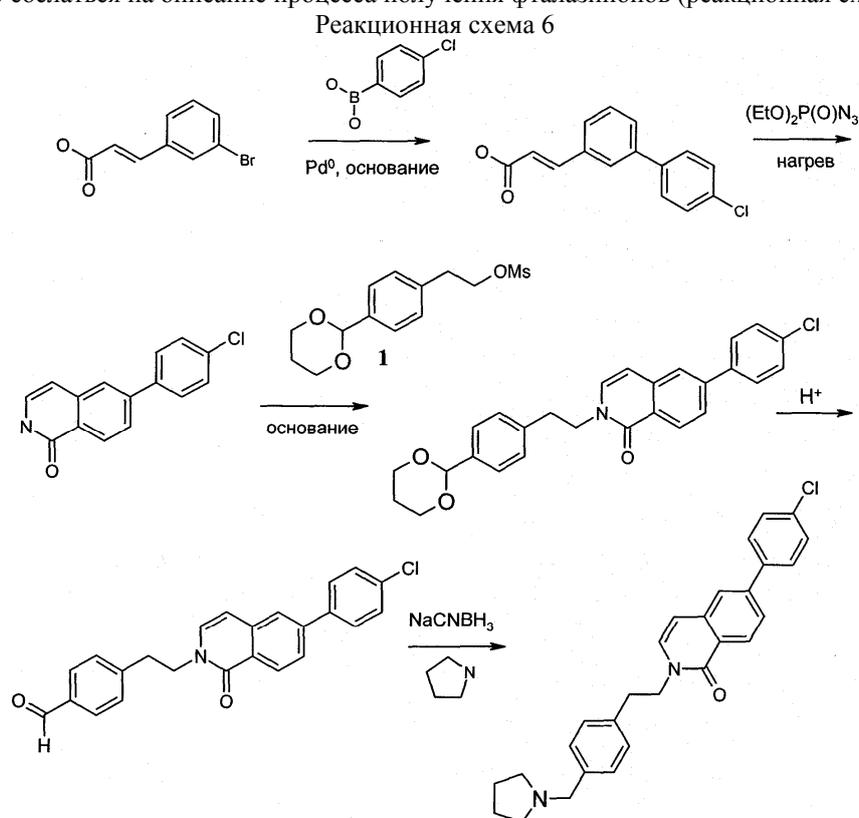
эфира фосфорной кислоты в растворителе при температуре в интервале от 0 до 150°C. В качестве растворителя при этом можно использовать, например, толуол или диоксан. В качестве оснований можно использовать третичные амины, такие, например, как триэтиламин. Продолжительность рассмотренных выше реакций составляет от 1 до 12 ч. Реакцию производного акриловой кислоты формулы Ib.1 с азидом дифенилового эфира фосфорной кислоты и триэтиламино предпочтительно проводить при молярном соотношении между ними, составляющем $1 \pm 0,25:1 \pm 0,25:1 \pm 0,25$, в толуоле в качестве растворителя.

При нагреве изоцианатного производного формулы Ib.2 в растворителе, необязательно в присутствии основания, такого, например, как трибутиламин, образуется изохинолоновое производное формулы Ib.3. Реакцию предпочтительно проводить в дифениловом эфире при температуре в диапазоне температуры кипения реакционной смеси. В качестве источников тепла для нагрева реакционной смеси можно использовать масляные бани, бани с металлическим расплавом или микроволновые печи.

Взаимодействие изохинолонового производного формулы Ib.3 с мезилатным производным формулы Ib.4 с получением изохинолонового производного формулы Ib.5 проводят в растворителе в присутствии основания при температуре в интервале от 0 до 150°C. Реакцию изохинолонового производного формулы Ib.3 с мезилатным производным формулы Ib.4 и гидридом натрия предпочтительно проводить при молярном соотношении между ними, составляющем $1 \pm 0,25:1 \pm 0,25:1 \pm 0,25$, в ДМФ в качестве растворителя.

Изохинолоновое производное формулы Ib.5 для перевода ацетала в соответствующий альдегид сначала подвергают химическому превращению в растворителе в присутствии кислоты. Этот альдегид затем переводят в растворителе в присутствии вещества-переносчика протона, а также в присутствии амина и кислоты в соединении формулы Ib. В качестве примера вещества-переносчиков протона можно назвать триацетоксиборгидрид натрия, боргидрид натрия и цианоборгидрид натрия. Реакцию альдегида, высвобождающегося из изохинолонового производного формулы Ib.5, с амином и цианоборгидридом натрия предпочтительно проводить при молярном соотношении между ними, составляющем $1 \pm 0,25:1 \pm 0,25:0,8 \pm 0,25$, в метаноле и уксусной кислоте при температуре около 20°C.

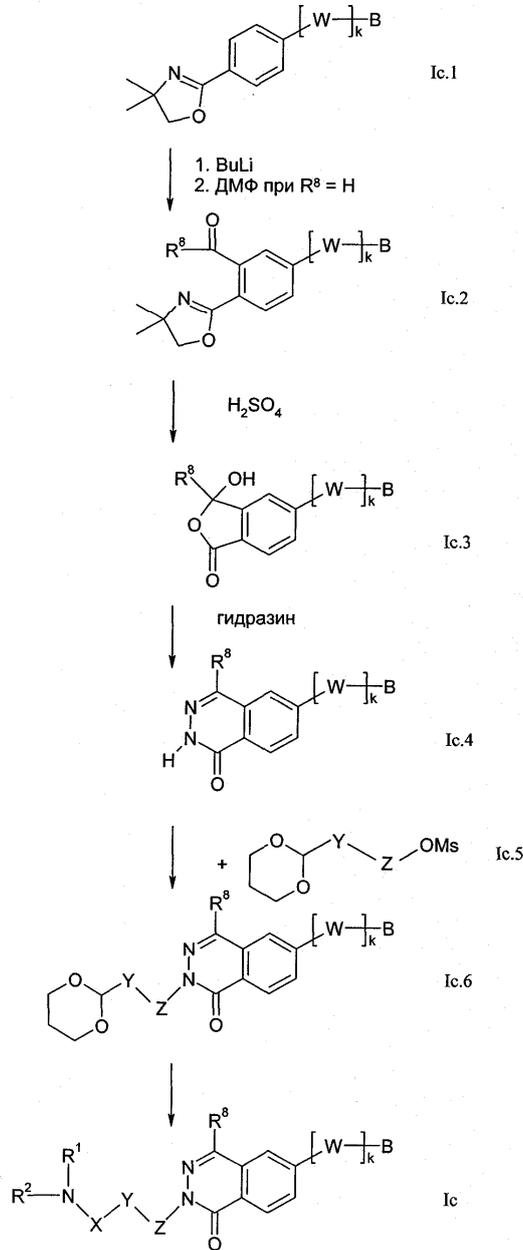
Синтез изохинолинов формулы Ib, включая исходные соединения, а также последующая их дериватизация до амина проиллюстрированы на приведенной ниже реакционной схеме на примере конкретного соединения, при этом касательно синтеза эдукта 1, указанного на представленной ниже реакционной схеме 6, можно сослаться на описание процесса получения фталазинов (реакционная схема 8).



Согласно третьему варианту, который относится к получению соединений, в которых Q представляет собой группу $-\text{N}=\text{CR}^8-$ (IIIc), фталазиновое производное формулы Ic.4 подвергают взаимодействию с электрофильным соединением формулы Ic.5 с получением фталазинового производного формулы Ic.6, которое затем по известным методам дериватизируют до соединения формулы Ic. Фталазиновое производное формулы Ic.4 для случая, когда R^8 представляет собой водород, получают исходя из фенилоксазольного производного формулы Ic.1, которое ацилируют до о-оксазолбензальдегидного

производного формулы Ic.2, которое в свою очередь затем циклизуют до 3-гидрокси-3Н-изобензофуран-1-онового производного формулы Ic.3. Метод синтеза скелета молекулы описан у М. Napolitano и др. в *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 2002, сс. 5-8. Химическое превращение в соединения общей формулы Ic проиллюстрировано на приведенной ниже реакционной схеме 7, на которой для упрощения не показаны заместители L^1, L^2, L^3 в фенильном кольце.

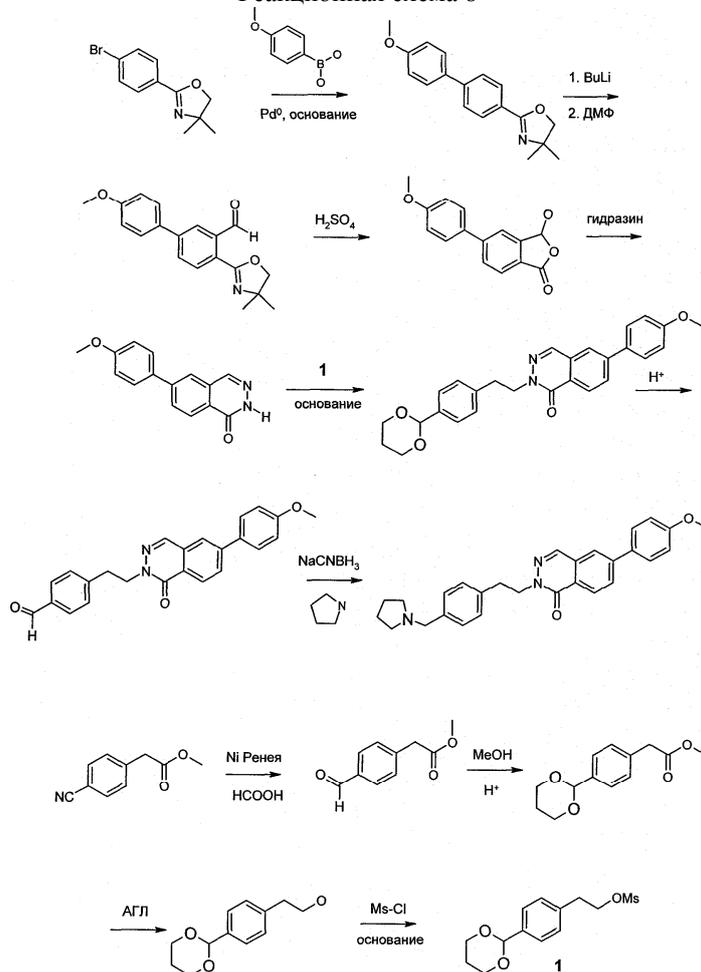
Реакционная схема 7



Ниже более подробно рассмотрена представленная на приведенной выше схеме последовательность реакций. Сначала оксазолиновое производное формулы Ic.1 подвергают металлированию его взаимодействием с приемлемым металлоорганическим реагентом, а затем подвергают при температуре в интервале от -70 до 20°C, предпочтительно от -20 до 0°C, взаимодействию с эквивалентом формальдегида, таким, например, как диметилформамид, или с ортоэфиром муравьиной кислоты с получением соединения формулы Ic.2. В качестве растворителя при этом можно использовать, например, диоксан, тетрагидрофуран или диэтиловый эфир. Далее из этого соединения под действием водной серной кислоты в растворителе, таком, например, как этанол, при температуре вблизи температуры кипения растворителя или смеси растворителей в течение промежутка времени, составляющего от 1 до 24 ч, получают соединение общей формулы Ic.3. Фталазиноновое производное формулы Ic.4 можно получать взаимодействием соединения формулы Ic.3 с гидразином в уксусной кислоте и при необходимости в растворителе при температуре в интервале от 20 и 120°C. Для синтеза фталазинонового производного формулы Ic используется аналогичная последовательность химических превращений, которая рассмотрена выше при описании процесса синтеза соединения общей формулы Ib.

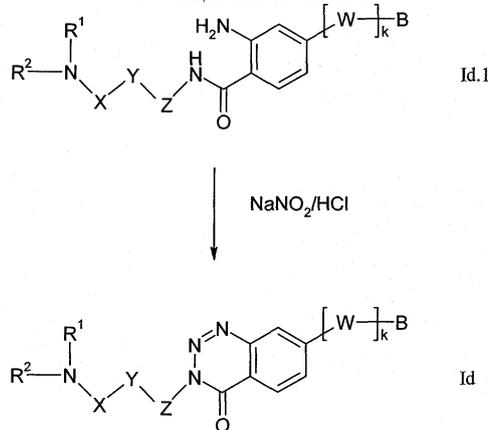
Методика синтеза фталазиновых производных формулы Ic, прежде всего синтез исходных соединений и последующая их дериватизация, проиллюстрирована на примере конкретного соединения на приведенной ниже реакционной схеме 8, используемые на которой сокращения имеют следующие значения: АГЛ обозначает алюмогидрид лития, BuLi обозначает н-бутиллитий, ДМФ обозначает диметилформамид, MeOH обозначает метанол и Ms-Cl обозначает хлорангидрид метансульфоновой кислоты.

Реакционная схема 8



Согласно четвертому варианту, который относится к получению соединений, в которых Q представляет собой группу -N=N- (IIIId), о-аминобензамидное производное формулы Id.1 превращают в присутствии приемлемого нитрита и кислоты через промежуточное диазониевое соединение в бензотриазининовое производное формулы Id. Это химическое превращение проиллюстрировано на приведенной ниже реакционной схеме 9, на которой для упрощения не показаны заместители L¹, L², L³ в фенильном кольце.

Реакционная схема 9

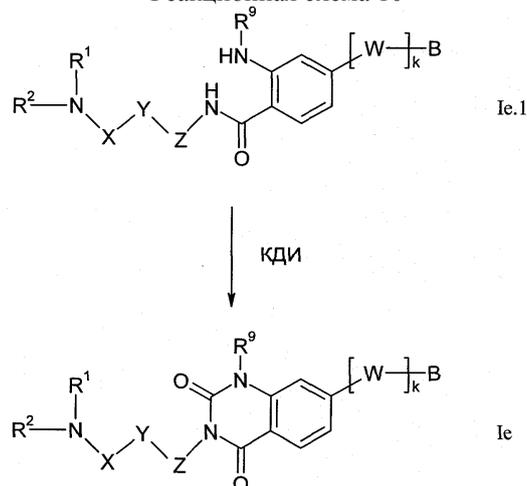


Соединение общей формулы Id.1 предпочтительно подвергать химическому превращению в растворителе, таком, например, как метанол, в присутствии минеральной кислоты, например соляной кислоты, и содержащей нитрит-ион соли при температуре в интервале от -10 до 30°C. Аминсоединение фор-

мулы Id.1 предпочтительно подвергать взаимодействию с нитритом натрия при молярном соотношении между ними, составляющем $1 \pm 0,25 : 1,5 \pm 0,25$, проводя реакцию в метаноле в качестве растворителя и в присутствии соляной кислоты.

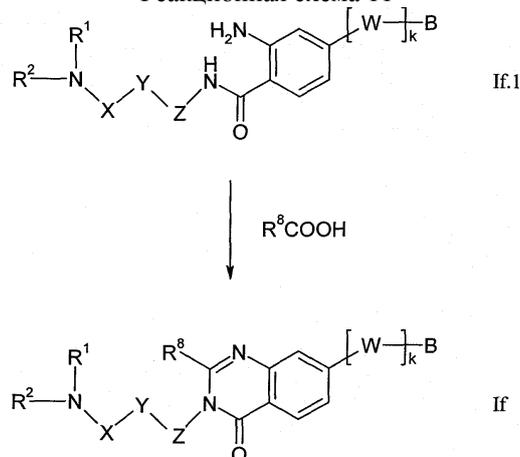
Согласно пятому варианту, который относится к получению соединений, в которых Q представляет собой группу $-\text{CO}-\text{NR}^9-$ (IIIe), о-аминобензамидное производное формулы Ie. 1 подвергают химическому превращению в присутствии КДИ в хиनाзолиндионовое производное формулы Ie. КДИ используют в молярном отношении к бензамидному производному формулы Ie.1, большем или равном 1, а реакцию по меньшей мере частично проводят в интервале температур от 35 до 100°C , предпочтительно при температуре в диапазоне температуры кипения реакционной смеси. Подобное химическое превращение проиллюстрировано на приведенной ниже реакционной схеме 10, на которой для упрощения не показаны заместители L^1, L^2, L^3 в фенильном кольце.

Реакционная схема 10



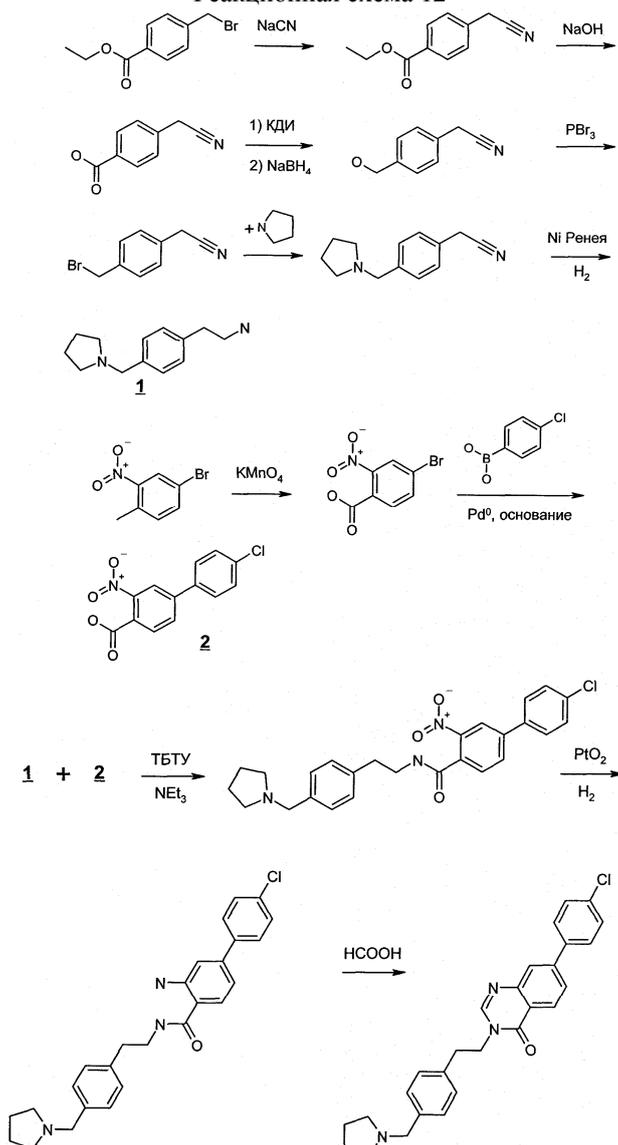
Согласно шестому варианту, который относится к получению соединений, в которых Q представляет собой группу $-\text{CR}^8=\text{N}-$ (IIIf), о-аминобензамидное производное формулы If.1 подвергают взаимодействию с карбоновой кислотой R^8COOH и/или ее соответствующим активированным производным с получением хиназолинонового производного формулы If. В качестве примера приемлемых активированных производных карбоновой кислоты можно назвать эфиры, орто-эфиры, хлорангидриды или ангидриды. Карбоновую кислоту, при определенных условиях в виде ее активированного производного, используют в молярном отношении к карбоксамидному соединению формулы If.1, большем или равном 1, а реакцию по меньшей мере частично проводят в интервале температур от 35 до 100°C , предпочтительно при температуре в диапазоне температуры кипения реакционной смеси. Подобное химическое превращение проиллюстрировано на приведенной ниже реакционной схеме 11, на которой для упрощения не показаны заместители L^1, L^2, L^3 в фенильном кольце.

Реакционная схема 11



Синтез хиназолиноновых производных формулы If, прежде всего исходных соединений, проиллюстрирован на примере конкретного соединения на приведенной ниже реакционной схеме 12, используемые на которой сокращения имеют следующие значения: КДИ обозначает карбонилдиимидазол, ТБТУ обозначает тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония, а NEt_3 обозначает триэтиламин. На указанной реакционной схеме сначала проиллюстрированы процессы синтеза обоих исходных соединений 1 и 2.

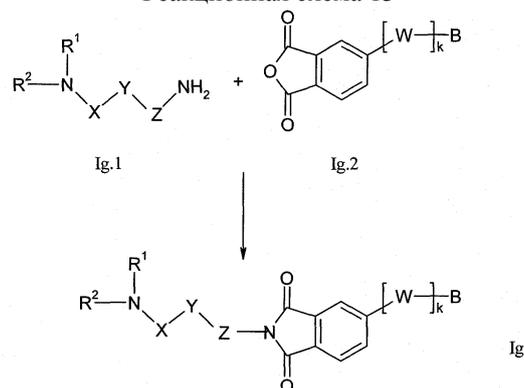
Реакционная схема 12



Исходные соединения 1 и 2 подвергают сочетанию между собой путем амидного сочетания с использованием ТБУТ. Нитрогруппу в орто-положении по отношению к получаемой амидной связи восстанавливают в присутствии PtO₂ до амина. Циклизацию до хиназолинона проводят с использованием карбоновой кислоты, в качестве которой в рассматриваемом случае применяют муравьиную кислоту.

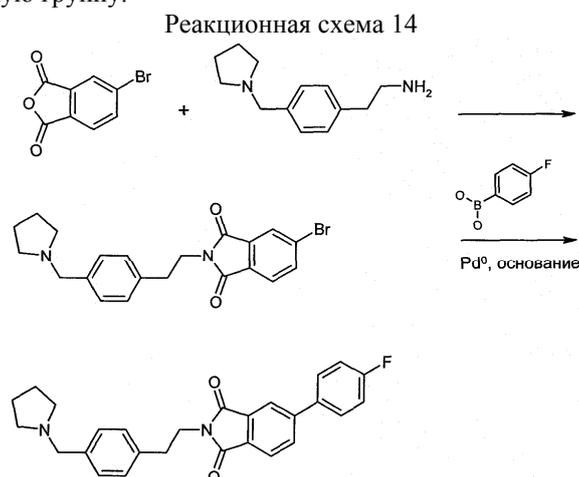
Согласно седьмому варианту, который относится к получению соединений, в которых Q представляет собой группу -CO- (IIIg), изобензофурандионовое производное формулы Ig.2 подвергают взаимодействию с амином формулы Ig.1 с получением изоиндолдионного производного формулы Ig. Это химическое превращение проиллюстрировано на приведенной ниже реакционной схеме 13, на которой для упрощения не показаны заместители L¹, L², L³ в фенильном кольце.

Реакционная схема 13



Согласно приведенной выше схеме изобензофурандионовое производное Ig.2 подвергают взаимодействию с амином общей формулы Ig.1 при молярном соотношении между ними, составляющем $1 \pm 0,25:1,5 \pm 0,25$, в растворителе, таком, например, как уксусная кислота. Эту реакцию предпочтительно проводить при температуре кипения растворителя.

Вместе с тем изоиндолдионовое производное формулы Ig можно также получать в соответствии с приведенной ниже реакционной схемой 14. Проиллюстрированный на этой схеме метод синтеза одного индивидуального соединения можно, как очевидно для специалиста в данной области, без каких-либо проблем использовать, при необходимости с некоторыми модификациями, и для синтеза иных соединений формулы Ig. Сначала из изобензофурандионного производного путем присоединения амина получают изоиндолдионовую функцию, а затем сочетанием по реакции Сузуки в присутствии Pd[0] присоединяют следующую арильную группу.



Рассмотренные выше возможные подходы к синтезу предлагаемых в изобретении соединений можно с применением известных специалисту в данной области по меньшей мере по своему принципу методов, описанных, например, в "Houben-Weyl - Methoden der organischen Chemie", без каких-либо проблем модифицировать и/или дополнить применительно к индивидуальным синтезируемым соединениям.

При проведении описанных выше реакций присутствующие при определенных условиях реакционноспособные группы, такие как гидроксигруппы, карбоксигруппы, аминогруппы или иминогруппы, можно по известным из литературы методам защищать на время протекания реакции обычными защитными группами, в качестве которых можно использовать прежде всего обычно применяемые в химии пептидов защитные группы, и вновь отщеплять их по завершении реакции. Более подробную информацию касательно таких защитных групп и их применения можно найти, например, в заявке WO 98/11128.

Стереизомерные соединения формулы (I) в принципе можно традиционными методами разделять на индивидуальные стереоизомеры. Разделение полученных соединений на отдельные диастереомеры основано на различиях в их физико-химических свойствах и возможно, например, путем фракционированной кристаллизации из пригодных для этой цели растворителей, путем жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) или колоночной хроматографии с использованием хиральных или предпочтительно ахиральных неподвижных фаз.

Соединения формулы (I) можно, как указывалось выше, переводить в их соли, прежде всего для фармацевтического применения в их физиологически совместимые и фармакологически приемлемые соли. Подобные соли, с одной стороны, могут представлять собой физиологически совместимые и фармакологически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений формулы (I), образованные с неорганическими или органическими кислотами. С другой стороны, соединение формулы (I) при наличии у него карбоксильного атома водорода можно взаимодействием с неорганическими основаниями переводить также в физиологически совместимые и фармакологически приемлемые соли, содержащие в качестве противоионов катионы щелочных или щелочно-земельных металлов. Для образования кислотно-аддитивных солей могут использоваться, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, уксусная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, винная кислота или малеиновая кислота. Указанные кислоты можно, кроме того, использовать и в виде их смесей. Для образования солей соединения формулы (I), содержащего карбоксильный атом водорода, с щелочными и щелочно-земельными металлами предпочтительно использовать гидроксиды и гидриды щелочных и щелочно-земельных металлов, среди которых более предпочтительны гидроксиды и гидриды щелочных металлов, прежде всего натрия и калия, а наиболее предпочтительны гидроксид натрия и калия.

Предлагаемые в изобретении соединения, включая их физиологически совместимые соли, обладают действием антагонистов МСН-рецептора, прежде всего МСН-1-рецептора, и в опытах по связыванию с МСН-рецептором проявляют достаточно высокую степень аффинности (сродства) по отношению к нему.

Системы фармакологического исследования антагонистических в отношении МСН свойств предлагаемых в изобретении соединений рассмотрены в последующей экспериментальной части настоящего описания.

Предлагаемые в изобретении соединения, учитывая наличие у них свойств антагонистов МСН-рецептора, предпочтительно использовать в качестве фармацевтических действующих веществ для профилактики и/или лечения состояний и/или заболеваний, вызываемых МСН или состоящих в иной причинной связи с МСН. В целом же предлагаемые в изобретении соединения обладают малой токсичностью, а также хорошей абсорбируемостью при пероральном применении и интрацеребральной проходимостью, прежде всего способностью проникать в головной мозг.

Поэтому антагонисты МСН, которые содержат по меньшей мере одно предлагаемое в изобретении соединение, могут использоваться для лечения и/или профилактики вызываемых МСН или состоящих в иной причинной связи с МСН состояний и/или заболеваний прежде всего у млекопитающих, например крыс, мышей, морских свинок, зайцев, собак, кошек, овец, лошадей, свиней, крупного рогатого скота, обезьян, а также человека.

К заболеваниям, вызываемым МСН или состоящим в иной причинной связи с МСН, относятся главным образом связанные с нарушением обмена веществ расстройства, например ожирение, и расстройства приема пищи, например булимия, включая нервную булимию. Применение предлагаемых в изобретении соединений показано преимущественно при таких формах ожирения, как экзогенное ожирение, гиперинсулинемическое ожирение, ожирение при гиперплазии, гипотизарное ожирение, ожирение при гипоплазии, гипотиреозное ожирение, гипоталамическое ожирение, симптоматическое ожирение, инфантильное ожирение, ожирение верхней части туловища, алиментарное ожирение, гипогонадное ожирение и центральное ожирение. К показаниям сходного типа относятся, кроме того, кахексия, анорексия и гиперфагия. Предлагаемые в изобретении соединения позволяют прежде всего эффективно уменьшать чувство голода, снижать, соответственно подавлять аппетит, контролировать пищевое поведение и/или вызывать чувство насыщения.

Помимо этого к заболеваниям, вызываемым МСН или состоящим в иной причинной связи с МСН, можно причислить также гиперлипидемию, панникулит, отложение жира, злокачественный мастоцитоз, системный мастоцитоз, эмоциональные расстройства, аффективные расстройства, депрессии, состояния страха, нарушения репродуктивной функции, нарушения памяти, различные формы деменции и гормональные расстройства.

Предлагаемые в изобретении соединения могут также использоваться в качестве действующих веществ для профилактики и/или лечения других заболеваний и/или расстройств и прежде всего тех, которые обусловлены ожирением и в качестве примера которых можно назвать диабет, сахарный диабет, главным образом диабет типа II, гипергликемию, главным образом хроническую гипергликемию, диабетические осложнения, включая диабетическую ретинопатию, диабетическую невропатию, диабетическую нефропатию и т.д., инсулинорезистентность, патологическую толерантность к глюкозе, сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего артериосклероз и артериальную гипертензию, и гонит.

Предлагаемые в изобретении антагонисты МСН и композиции могут с достижением соответствующих преимуществ использоваться в сочетании с алиментарной терапией, например алиментарной терапией диабета, и физическими упражнениями.

К другим показаниям, при которых предпочтительно применять предлагаемые в изобретении соединения, относятся профилактика и/или лечение нарушений мочеиспускания, например недержания мочи, гиперактивности мочевого пузыря, императивных позывов на мочеиспускание, никтурии и энуреза, при этом гиперактивность мочевого пузыря и императивные позывы на мочеиспускание могут быть связаны или не связаны с доброкачественной гиперплазией простаты.

Для достижения соответствующего эффекта предлагаемые в изобретении соединения целесообразно вводить в организм от 1 до 3 раз в день в дозе, которая при внутривенном или подкожном введении составляет от 0,001 до 30 мг/кг веса тела, предпочтительно от 0,01 до 5 мг/кг веса тела, а при пероральном, назальном или ингаляционном введении составляет от 0,01 до 50 мг/кг веса тела, предпочтительно от 0,1 до 30 мг/кг веса тела.

С этой целью предлагаемые в изобретении соединения общей формулы I, необязательно в сочетании с другими действующими веществами, которые более подробно рассмотрены ниже, перерабатывают совместно с одним или несколькими физиологически совместимыми вспомогательными веществами, обычными инертными носителями и/или разбавителями, например с кукурузным крахмалом, лактозой, тростниковым сахаром, микрокристаллической целлюлозой, стеаратом магния, поливинилпирролидоном, лимонной кислотой, винной кислотой, водой, водой/этанолом, водой/глицерином, водой/сорбитом, водой/полиэтиленгликолем, пропиленгликолем, цетилстеариловым спиртом, карбоксиметилцеллюлозой или жиросодержащими веществами, такими как отвержденный жир, или их приемлемыми смесями, в обычные галеновы формы, такие как таблетки, драже, капсулы, облатки, порошки, грануляты, растворы, эмульсии, сиропы, составы для аэрозольной ингаляции, мази или суппозитории.

Помимо лекарственных средств в настоящем изобретении предлагаются также композиции, содержащие по меньшей мере одно предлагаемое в изобретении карбоксамидное соединение и/или одну пред-

лагаемую в изобретении соль и необязательно одно или несколько физиологически совместимых вспомогательных веществ. Подобные композиции могут быть представлены также в виде пищевых продуктов в твердой или жидкой форме, в состав которых включено предлагаемое в изобретении соединение.

К числу других действующих веществ, которые пригодны для указанного выше применения в сочетании с предлагаемыми в изобретении соединениями, относятся прежде всего те из них, которые, например, позволяют повысить терапевтическую эффективность предлагаемого в изобретении антагониста МСН при его применении при одном из указанных выше показаний и/или позволяют снизить дозировку предлагаемого в изобретении антагониста МСН. Одно или несколько подобных других действующих веществ предпочтительно выбирать из группы, включающей действующие вещества для лечения диабета, действующие вещества для лечения диабетических осложнений, действующие вещества для лечения ожирения, предпочтительно отличные от антагонистов МСН, действующие вещества для лечения артериальной гипертензии, действующие вещества для лечения гиперлипидемии, включая артериосклероз, действующие вещества для лечения артрита, действующие вещества для лечения состояний страха и действующие вещества для лечения депрессий.

Перечисленные выше классы действующих веществ более подробно рассмотрены ниже на конкретных их примерах.

В качестве примера действующих веществ для лечения диабета можно назвать сенсбилизаторы к инсулину, ускоряющие секрецию инсулина вещества, бигуаниды, инсулины, ингибиторы α -глюкозидазы и агонисты β_3 -адренорецепторов.

В группу сенсбилизаторов к инсулину входят пиоглитазон и его соли (предпочтительно гидрохлорид), троглитазон, росиглитазон и его соли (предпочтительно малеат), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702 и GW-1929.

К группе ускоряющих секрецию инсулина веществ относятся сульфонилмочевины, такие, например, как толбутамид, хлорпропамид, тразамид, ацетогексамид, гликлопирамид и его аммониевые соли, глибенкламид, гликлазид и глимепирид. В качестве других примеров ускоряющих секрецию инсулина веществ можно назвать репаглинид, натеглинид, митиглинид (KAD-1229) и JTT-608.

К бигуанидам относятся метформин, буформин и фенформин.

В группу инсулинов входят инсулины животного происхождения, прежде всего выделяемые из организма крупного рогатого скота или свиней, полусинтетические инсулины человека, синтезируемые ферментативным путем из инсулина животного происхождения, и инсулин человека, получаемый методами генной инженерии, например из *Escherichia coli* или дрожжей. Помимо этого под "инсулином" подразумеваются также инсулин-цинк (с содержанием цинка от 0,45 до 0,9 мас.%) и протамин-инсулин-цинк, получаемый из хлорида цинка, сульфата протамина и инсулина. Помимо этого инсулин можно также получать из инсулиновых фрагментов или производных (например INS-1 и т.д.). Инсулин может также охватывать различные его типы, классифицируемые, например, по времени наступления и длительности действия ("ультрабыстрого действия", "быстрого действия", "двухстадийного типа", "промежуточного типа", "продолжительного действия" и т.д.) и выбираемые в зависимости от патологического состояния пациента.

К группе ингибиторов α -глюкозидазы относятся акарбоза, воглибоза, миглитол и эмиглитат.

К числу агонистов β_3 -адренорецепторов относятся AJ-9677, BMS-196085, SB-226552 и AZ40140.

В группу отличных от перечисленных выше действующих веществ для лечения диабета входят эргосет, прамлинтид, лептин, BAY-27-9955, а также ингибиторы гликоген-фосфорилазы, ингибиторы сорбитол-дегидрогеназы (L-идитолдегидрогеназы), ингибиторы протеин-тирозин-фосфатазы 1B, ингибиторы дипептидил-протеазы, глипазид и глибурид.

К числу действующих веществ для лечения диабетических осложнений относятся, например, ингибиторы альдозоредуктазы (альдегидредуктазы), ингибиторы гликат-ионов и ингибиторы протеинкиназы С.

Ингибиторами альдозоредуктазы (альдегидредуктазы) являются, например, толрестат, эпалрестат, имирестат, зенарестат, SNK-860, зополрестат, ARI-50i и AS-3201.

Примером ингибитора гликат-ионов служит пимагедин.

В качестве примера ингибиторов протеинкиназы С можно назвать NGF и LY-333531.

К другим, отличным от перечисленных выше действующим веществам для лечения диабетических осложнений относятся алпростадил, тиаприда гидрохлорид, цилостазол, мексилетина гидрохлорид, этилэйкозапентат, мемантин и пимагедин (ALT-711).

К числу действующих веществ для лечения ожирения, предпочтительно отличных от антагонистов МСН, относятся ингибиторы липазы и подавляющие аппетит средства.

Предпочтительным примером ингибитора липазы служит орлистат.

В качестве примера предпочтительных подавляющих аппетит средств можно назвать фентермин, мазиндол, дексфенфлурамин, флуоксетин, сибутрамин, баиамин, (S)-сибутрамин, SR-141716 и NGD-95-1.

Другим, отличным от перечисленных выше действующим веществом для лечения ожирения явля-

ется липстатин.

В контексте настоящего изобретения к группе действующих веществ, позволяющих бороться с ожирением, причисляются также подавляющие аппетит средства, среди которых особо следует выделить β_3 -агонисты, тиреомиметики и антагонисты NPY. В качестве примера веществ, которые в данном случае являются предпочтительными средствами против ожирения/подавляющими аппетит средствами, можно назвать перечисленные ниже действующие вещества: фенилпропаноламин, эфедрин, псевдоэфедрин, фентермин, агонист холецистокинина-A (ниже сокращенно называемого как ССК-A), ингибитор обратного захвата моноамина (в частности сибутрамин), симпатомиметик, серотонергическое действующее вещество (в частности дексфенфлурамин или фенфлурамин), антагонист допамина (в частности бромокриптин), агонист или миметик рецептора меланоцитостимулирующего гормона, аналог меланоцитостимулирующего гормона, антагонист каннабиноидного рецептора, антагонист МСН, ОВ-белок (ниже обозначаемый как лептин), аналог лептина, агонист лептинового рецептора, антагонист галанина, ингибитор желудочно-кишечной липазы или понижающее ее уровень средство (в частности орлистат). К числу других подавляющих аппетит средств относятся агонисты бомбезина, дегидроэпиандростерон или его аналоги, агонисты и антагонисты глюкокортикоидного рецептора, антагонисты орексинового рецептора, антагонисты связывающего урукортин белка, агонисты рецептора глюкагонподобного пептида-1, в частности экзендин, и целиарные нейротрофические факторы, в частности акзокин.

К действующим веществам для лечения артериальной гипертонии относятся ингибиторы дипептидилкарбокисептидазы I (ангиотензинпревращающего фермента), антагонисты кальция, открывающие калиевые каналы средства и антагонисты ангиотензина II.

К ингибиторам дипептидилкарбокисептидазы I относятся каптоприл, эналаприл, алацеприл, делаприл (гидрохлорид), лизиноприл, имидаприл, беназеприл, цилазаприл, темокаприл, трандолаприл и манидипин (гидрохлорид).

В качестве примера антагонистов кальция можно назвать нифедипин, амлодипин, эфонидипин и никардипин.

К открывающим калиевые каналы средствам относятся левкромакалим, L-27152, AL0671 и NIP-121.

К числу антагонистов ангиотензина II относятся телмисартан, лосартан, кандесартан, цилексетил, валсартан, ирбесартан, CS-866 и E4177.

К действующим веществам для лечения гиперлипидемии, включая артериосклероз, относятся ингибиторы HMG-CoA-редуктазы и соединения фибратного ряда.

К числу ингибиторов HMG-CoA-редуктазы относятся правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, липантил, церивастатин, итавастатин, ZD-4522 и их соли.

К числу соединений фибратного ряда относятся безафибрат, клинофибрат, клофибрат и симфибрат.

К действующим веществам для лечения артрита относится ибупрофен.

К действующим веществам для лечения состояний страха относятся хлордиазепоксид, диазепам, оксозолам, медазепам, клоксазолам, бромазепам, лоразепам, алпразолам и флудиазепам.

К действующим веществам для лечения депрессий относятся флуоксетин, флувоксамин, имипрамин, пароксетин и сертралин.

Указанные выше действующие вещества целесообразно при этом применять в дозе, составляющей от 1/5 от обычно рекомендуемой минимальной дозы до 1/1 от обычно рекомендуемой дозы.

Настоящее изобретение согласно еще одному варианту его осуществления относится также к применению по меньшей мере одного предлагаемого в нем карбоксамидного соединения и/или одной предлагаемой в нем соли для влияния на пищевое поведение млекопитающего. Применение предлагаемых в изобретении соединений в подобных целях основано прежде всего на том факте, что они позволяют эффективно уменьшать чувство голода, снижать, соответственно подавлять аппетит, контролировать пищевое поведение и/или вызывать чувство насыщения. Влияние на пищевое поведение преимущественно заключается в уменьшении количества потребляемой млекопитающим пищи. С учетом этого предлагаемые в изобретении соединения в предпочтительном варианте могут использоваться для уменьшения веса тела. Предлагаемые в изобретении соединения могут также использоваться для предупреждения увеличения веса тела, например, у людей, которые ранее принимали меры к снижению своего веса и заинтересованы в сохранении в последующем достигнутых результатов в снижении массы своего тела. Согласно этому варианту осуществления изобретения речь при этом предпочтительно идет о применении предлагаемых в нем соединений не в лечебных целях. В этом отношении не лечебное применение предлагаемых в изобретении соединений может заключаться в их использовании в косметических целях, например, для изменения человеком своей внешности, или в их использовании человеком для улучшения своего общего состояния. В не лечебных целях предлагаемые в изобретении соединения предпочтительно вводить в организм млекопитающих, прежде всего людей, у которых не диагностировано никаких нарушений пищевого поведения, а также не диагностированы ожирение, булимия, диабет и/или нарушения мочеиспускания, прежде всего недержание мочи.

Предлагаемые в изобретении соединения предпочтительно вводить в не лечебных целях в организм тех людей, у которых индекс (или показатель) массы тела, который рассчитывается как отношение измененной в килограммах массы тела к возведенному в квадрат росту (в метрах), не превышает значение 30,

прежде всего не превышает значение 25.

Ниже изобретение более подробно проиллюстрировано на примерах.

Предварительные пояснения

Для полученных в рассмотренных ниже примерах соединений обычно имеются данные об их температуре плавления, ¹H-ЯМР-спектре и/или масс-спектре. Если не указано иное, для определения значений R_f (времени удерживания) использовали готовые пластины для тонкослойной хроматографии (ТСХ) типа "Силикагель 60 F₂₅₄" (фирма E. Merck, Дармштадт, артикул № 1.05714) без насыщения в камере. Значения R_f, которые определяли с использованием материала, обозначенного как "алокс", получали с применением готовых пластин для ТСХ типа "Оксид алюминия 60 F₂₅₄" (фирма E. Merck, Дармштадт, артикул № 1.05713) без насыщения в камере.

Указанные в примерах данные ЖХВД-анализа получали при следующих условиях и параметрах: колонка Zorbax (фирма Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3,5 мкм; 4,6×75 мм; температура колонки 30°C; скорость потока 0,8 мл/мин; инжестируемый объем 5 мкл; обнаружение на длине волны 254 нм.

Метод А. Для элюирования использовали смесь вода/ацетонитрил/муравьиная кислота в соотношении, изменяющемся от 9:1:0,01 до 1:9:0,01 в течение 9 мин.

Метод Б. Для элюирования использовали смесь вода/ацетонитрил/муравьиная кислота в соотношении, изменяющемся от 9:1:0,01 до 1:9:0,01 в течение 4 мин, а затем в течение 6 мин это соотношение составляло 1:9:0,01.

При отсутствии более подробных данных о конфигурации того или иного соединения остается открытым вопрос о том, идет ли речь о чистых энантиомерах или произошла частичная либо полная рацемизация.

Используемые выше и в последующем описании аббревиатуры и сокращенные названия соединений имеют следующие значения:

ВОС-ангидрид трет-бутилоксикарбонилангидрид

КДИ	карбонилдидиимдазол
КДТ	1,1'-карбонилди(1,2,4-триазол)
ДМФ	диметилформамид
этилацетат/EtOAc	этиловый эфир уксусной кислоты
простой эфир	диэтиловый эфир
ГОБТ	гидрат 1-гидроксибензотриазола
основание Хюнига	N,N-диизопропилэтиламин
конц.	концентрированный
Me	метил
MeOH	метанол
КТ	комнатная температура (около 20°C)
ТБТУ	тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
ТГФ	тетрагидрофуран
экв.	эквивалент
рассч.	рассчитано
обнаруж.	обнаружено

Общая методика I (сочетание с использованием ТБТУ).

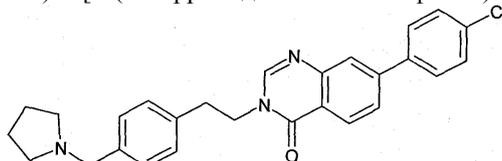
К раствору карбоновой кислоты (1,0 экв.) в ТГФ или ДМФ последовательно добавляют триэтиламин (1,5 экв.) и ТБТУ (1,0 экв.). Затем смесь перемешивают в течение промежутка времени, составляющего в зависимости от конкретной карбоновой кислоты от 10 мин до 12 ч, при температуре в интервале от комнатной до 40°C, после чего добавляют амин (1,0 экв.). Далее реакцию смесь перемешивают в течение промежутка времени, составляющего от 30 мин до 2 ч, при температуре в интервале от комнатной до 40°C, а затем добавляют полунасыщенный раствор NaHCO₃. После экстракции водной фазы соответствующим растворителем (например этилацетатом) органическую фазу сушат над сульфатом магния. После этого растворитель удаляют на ротационном испарителе, а продукт далее очищают колоночной хроматографией или ЖХВД. Реакцию можно также проводить в автоматическом синтезаторе Chemspeed.

Общая методика II (сочетание с использованием КДТ).

К раствору первичного амина (1,0 экв.) в ДМФ (1 ммоль/мл) при 0°C добавляют КДТ (1 экв.) и пе-

ремешивают при 0°C в течение последующих 30 мин. Затем реакционную смесь нагревают до 25°C и добавляют триэтиламин (3 экв.). Далее добавляют вторичный амин (1,0 экв.) в ДМФ (0,25 ммоль/мл), после чего реакционный раствор нагревают до температуры в интервале от 60 до 80°C и выдерживают при этой температуре в течение промежутка времени, составляющего от 30 мин до 3 ч. Затем ДМФ удаляют в вакууме и остаток растворяют в дихлорметане и 5%-ном растворе Na₂CO₃ либо водой и трет-бутилметиловым эфиром. Органическую фазу экстрагируют водой и при необходимости после сушки над сульфатом магния растворитель удаляют на роторном испарителе, а продукт далее очищают колоночной хроматографией или кристаллизацией. Реакцию можно также проводить в автоматическом синтезаторе Chemspeed.

Пример 1.1. 7-(4-Хлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он.



1.1.а. 4-Бром-2-нитробензойная кислота.

К реакционной смеси из 82 г (0,379 моля) 4-бром-2-нитротолуола в 700 мл пиридина и 500 мл воды в течение 8 ч порциями добавляют 174,5 г (1,104 моля) перманганата калия. После этого реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при 60°C. Затем последовательно добавляют дополнительно 20 г (0,092 моля) 4-бром-2-нитротолуола, 50 мл пиридина и 30 г (0,189 моля) перманганата калия. Далее реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при 60°C, смешивают с 200 мл этанола и в течение 30 мин кипятят с обратным холодильником. После этого реакционную смесь фильтруют в горячем состоянии и фильтрат концентрируют на роторном испарителе. Полученный остаток подщелачивают 10%-ным раствором едкого натра и экстрагируют диэтиловым эфиром. Водную фазу отделяют и подкисляют разбавленной соляной кислотой. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, обезвоживают путем азеотропной перегонки с тетрагидрофураном и размешивают с диизопропиловым эфиром.

Выход: 37 г (32,8% от теории). C₇H₄BrNO₄ (M = 246,018). Рассч.: молекулярный пик (M+Na)⁺: 268/270; обнаруж.: молекулярный пик (M+Na)⁺: 268/270. Значение R_f: 0,46 (силикагель, дихлорметан/метанол/уксусная кислота в соотношении 8:2:0,1).

1.1.б. 4'-Хлор-3-нитробифенил-4-карбоновая кислота.

К раствору 1,92 г (7,81 ммоль) 4-бром-2-нитробензойной кислоты в 30 мл диоксана последовательно добавляют 0,288 г (0,25 ммоль) тетракис(трифенилфосфин)палладия, 1,25 г (7,99 ммоль) 4-хлорфенилбороновой кислоты в 30 мл метанола и 2,31 г (21,7 ммоль) карбоната натрия в 14 мл воды. Далее реакционную смесь в течение часа выдерживают в микроволновой печи при мощности излучения 300 Вт и при температуре 110°C. После этого реакционную смесь концентрируют на роторном испарителе, остаток растворяют в воде и с помощью 1-молярной соляной кислоты значение pH устанавливают на 3. Затем водный раствор экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют на роторном испарителе и остаток размешивают с диизопропиловым эфиром.

Выход: 2,04 г (93,9% от теории). C₁₃H₈ClNO₄ (M = 277,666). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 276; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 276. Значение R_f: 0,5 (силикагель, дихлорметан/метанол/уксусная кислота в соотношении 9:1:0,1).

1.1.в. Этиловый эфир 4-цианометилбензойной кислоты.

К раствору 147,5 г (2,263 моля) цианида калия в 250 мл горячей воды по каплям добавляют раствор 500 г (2,057 моля) этилового эфира 4-бромметилбензойной кислоты в 1000 мл этанола. Далее реакционную смесь в течение часа кипятят с обратным холодильником, а затем перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. После этого добавляют дополнительно 73,7 г (0,5 моля) цианида калия и в течение двух часов кипятят с обратным холодильником. Присутствующее в реакционной смеси твердое вещество отфильтровывают и фильтрат фильтруют через смесь из силикагеля и активированного угля. Полученный фильтрат концентрируют и остаток сливают в 1000 мл воды. Водный раствор экстрагируют трет-бутилметиловым эфиром и органическую фазу трижды экстрагируют водой. После этого органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель отгоняют на роторном испарителе. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат в соотношении 8:2).

Выход: 164,46 г (42,2% от теории). C₁₁H₁₁NO₂ (M = 189,216). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 190; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 190. Значение R_f: 0,3 (силикагель, петролейный эфир/уксусная кислота в соотношении этиловый эфир 8:2).

1.1.г. 4-Цианометилбензойная кислота.

Раствор 10 г (53 ммоль) этилового эфира 4-цианометилбензойной кислоты и 2,02 мл 1-молярного раствора едкого натра в 100 мл этанола в течение часа кипятят с обратным холодильником. После этого реакционный раствор концентрируют и остаток смешивают со смесью воды со льдом. Затем к реакционному раствору по каплям добавляют концентрированную соляную кислоту до тех пор, пока не прекратится выпадение осадка. Этот осадок отфильтровывают, дважды промывают водой и сушат.

Выход: 4,7 г (55% от теории). $C_9H_7NO_2$ (M=161,162). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 160; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 160.

1.1.д. (4-Гидроксиметилфенил)ацетонитрил.

К раствору 4,7 г (29 ммоль) 4-цианометилбензойной кислоты в 250 мл тетрагидрофурана добавляют 5,17 г (32 ммоль) КДИ и перемешивают до прекращения газовыделения. Эту реакционную смесь затем по каплям добавляют к раствору 3,29 г (87 ммоль) боргидрида натрия в 200 мл воды таким образом, чтобы температура не поднималась выше 30°C. После этого реакционную смесь перемешивают в течение двух часов и затем ее значение pH устанавливают на 3-4 с помощью раствора гидросульфата калия. Затем экстрагируют этилацетатом, органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель отделяют на роторном испарителе.

Выход: 2,6 г (60,9% от теории). C_9H_9NO (M=147,178). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 146; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 146.

1.1.е. (4-Бромметилфенил)ацетонитрил.

К раствору 2,6 г (17,66 ммоль) (4-гидроксиметилфенил)ацетонитрила в 25 мл трет-бутилметилового эфира при 0°C по каплям добавляют 0,86 мл (9 ммоль) трибромида фосфора. По завершении реакции реакционную смесь при комнатной температуре смешивают с водой, органическую фазу отделяют и последовательно экстрагируют ее раствором гидрокарбоната натрия и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель отгоняют на роторном испарителе.

Выход: 2,9 г (78,1% от теории). C_9H_8BrN (M = 210,075). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 209/211; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 209/211.

1.1.ж. (4-Пирролидин-1-илметилфенил)ацетонитрил.

0,446 мл (5,44 ммоль) пирролидина и 1,366 г (9,882 ммоль) карбоната калия добавляют к 20 мл диметилформамида. Затем при перемешивании добавляют 1,038 г (4,941 ммоль) (4-бромметилфенил)ацетонитрила и перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. После этого реакционную смесь концентрируют на роторном испарителе и остаток экстрагируют этилацетатом и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель отгоняют на роторном испарителе.

Выход: 0,732 г (74% от теории).

$C_{13}H_{16}N_2$ (M = 200,286).

Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 201; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 201.

Значение R_f: 0,5 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.1.3 2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этиламин.

Реакционную смесь из 0,73 г (3,66 ммоль) (4-пирролидин-1-илметилфенил)ацетонитрила и 0,1 г никеля Ренея в 25 мл метанольного раствора аммиака в течение 9 ч гидрируют при 50°C и давлении водорода 3 бара.

Выход: 0,72 г (96,4% от теории). $C_{13}H_{20}N_2$ (M = 204,31). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 205; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 205. Значение R_f: 0,23 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.1.и. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Раствор 0,4 (1,44 ммоль) 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты, 0,29 г (1,44 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина, 0,46 г (1,44 ммоль) ТБТУ, 0,19 г (1,44 ммоль) ГОБТ и 0,42 мл (3 ммоль) триэтиламина в 30 мл тетрагидрофурана перемешивают при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь концентрируют на роторном испарителе, экстрагируют водой и этилацетатом и сушат над сульфатом магния. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 90:10:1).

Выход: 0,47 г (70,3% от теории).

$C_{26}H_{26}ClN_3O_3$ (M = 463,96).

Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 464/466; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 464/466.

Значение R_f: 0,36 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.1.к. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Реакционную смесь из 0,47 г (1,01 ммоль) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 0,1 г никеля Ренея в 50 мл метанольного раствора аммиака гидрируют в течение 24 ч при 20°C и давлении водорода 3 бара. Сырой продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 0,46 г сырого продукта.

$C_{26}H_{28}ClN_3O$ (M = 433,98).

Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 434/436; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 434/436.

Значение R_f: 0,34 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

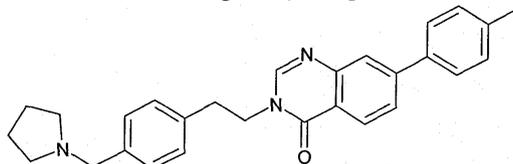
1.1.л. 7-(4-Хлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он.

0,46 г (1,06 ммоль) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-хлор-3-аминобифенил-4-

карбоновой кислоты и 5 мл муравьиной кислоты перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре и в течение 2 ч при 100°C. Затем реакционную смесь смешивают с водой, подщелачивают бн. раствором едкого натра и осадок отделяют вакуум-фильтрацией. Этот осадок затем растворяют в дихлорметане и сушат над сульфатом магния. Растворитель отгоняют на роторном испарителе и остаток растирают с диизопропиловым эфиром.

Выход: 0,3 г (64,6% от теории). Температура плавления: 178-179°C. $C_{27}H_{26}ClN_3O$ (M = 443,98). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 444; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 444. Значение R_f: 0,35 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

Пример 1.2. 3-[2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]-7-п-толил-3Н-хиназолин-4-он.



1.2.а. 4'-Метил-3-нитробифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.б из 4-бром-2-нитробензойной кислоты и 4-метилфенилбороновой кислоты.

Выход: 1,48 г (70,8% от теории). $C_{14}H_{11}NO_4$ (M = 257,24). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 256; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 256. Значение R_f: 0,54 (силикагель, дихлорметан/метанол/уксусная кислота в соотношении 9:1:0,1).

1.2.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-метил-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-метил-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина.

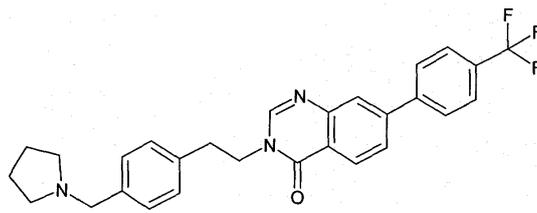
Выход: 0,51 г (78,3% от теории). $C_{27}H_{29}N_3O_3$ (M = 443,55). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 444; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 444. Значение R_f: 0,35 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.2.в. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-метил-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.к из [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-метил-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,2 г (69,2% от теории). $C_{28}H_{31}N_3O$ (M = 413,56). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 414; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 414. Значение R_f: 0,36 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

Пример 1.3. 3-[2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]-7-(4-трифторметилфенил)-3Н-хиназолин-4-он.



1.3.а. 4'-Трифторметил-3-нитробифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.б из 4-бром-2-нитробензойной кислоты и 4-трифторметилфенилбороновой кислоты.

Выход: 1,24 г (49% от теории). $C_{14}H_8F_3NO_4$ (M = 311,21). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 310; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 310. Значение R_f: 0,3 (силикагель, дихлорметан/метанол/уксусная кислота в соотношении 9:1:0,1).

1.3.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-трифторметил-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-трифторметил-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина.

Выход: 0,36 г (49,3% от теории). $C_{27}H_{26}F_3N_3O_3$ (M = 497,52). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 498; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 498. Значение R_f: 0,3 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

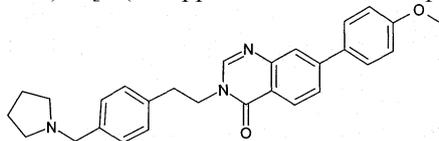
1.3.в. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-трифторметил-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Реакционную смесь из 0,1 г (0,2 ммоль) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-трифторметил-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 0,08 г оксида платины в 50 мл этилацетата гид-

рируют при 20°C в течение 2,5 ч. После этого катализатор отфильтровывают. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 90:10:1).

Выход: 0,06 г (63,8% от теории). $C_{27}H_{28}N_3N_3O$ ($M = 467,53$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 468 обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 468. Значение R_f : 0,46 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

Пример 1.4. 7-(4-Метоксифенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он.



1.4.а. 4'-Метокси-3-нитробифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.б из 4-бром-2-нитробензойной кислоты и 4-метоксифенилбороновой кислоты.

Выход: 0,38 г (48,9% от теории). $C_{14}H_{11}NO_5$ ($M = 273,24$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 272; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 272. Значение R_f : 0,39 (силикагель, дихлорметан/метанол/уксусная кислота в соотношении 9:1:0,1).

1.4.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-метокси-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.к из 4'-метокси-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина.

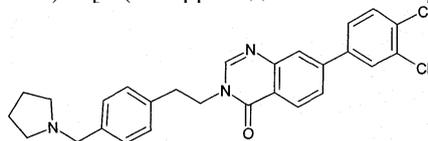
Выход: 0,23 г (57% от теории). $C_{27}H_{29}N_3O_4$ ($M = 459,55$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 460; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 460. Значение R_f : 0,48 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.4.в. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-метокси-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-метокси-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,09 г (42% от теории). $C_{27}H_{31}N_3O_2$ ($M = 429,56$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 430; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 430. Значение R_f : 0,44 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

Пример 1.5. 7-(3,4-Дихлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он.



1.5.а. 3',4'-Дихлор-3-нитробифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.б из 4-бром-2-нитробензойной кислоты и 3,4-дихлорфенилбороновой кислоты.

Выход: 0,72 г (28,4% от теории). $C_{13}H_7Cl_2NO_4$ ($M = 312,11$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 310/312/314; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 310/312/314. Значение R_f : 0,39 (силикагель, дихлорметан/метанол/уксусная кислота в соотношении 9:1:0,1).

1.5.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3',4'-дихлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 3',4'-дихлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина.

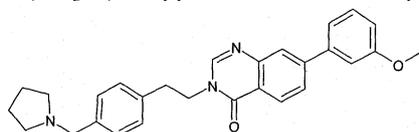
Выход: 0,47 г (64,2% от теории). $C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_3$ ($M=498,41$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 498/500/502; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 498/500/502. Значение R_f : 0,24 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.5.в. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3',4'-дихлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 3',4'-дихлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,11 г (25% от теории). $C_{26}H_{27}Cl_2N_3O$ ($M = 468,43$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 468/470/472; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 468/470/472. Значение R_f : 0,46 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

Пример 1.6. 7-(3-Метоксифенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он.



1.6.а. 3'-Метокси-3-нитробифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.б из 4-бром-2-нитробензойной кислоты и 3-метоксифенилбороновой кислоты.

Выход: 0,39 г (73,6% от теории). $C_{14}H_{11}NO_5$ ($M = 273,24$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 274; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 274. Значение R_f : 0,35 (силикагель, дихлорметан/метанол/уксусная кислота в соотношении 9:1:0,1).

1.6.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3'-метокси-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 3'-метокси-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина.

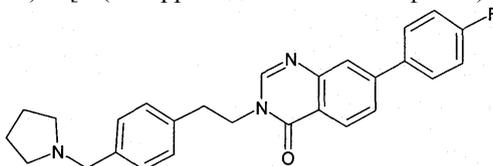
Выход: 0,39 г (57% от теории). $C_{27}H_{29}N_3O_4$ ($M = 459,55$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 460; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 460. Значение R_f : 0,23 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.6.в. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3'-метокси-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.к из [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 3'-метокси-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,11 г (30,6% от теории). $C_{27}H_{31}N_3O_2$ ($M = 429,56$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 430; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 430. Значение R_f : 0,36 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

Пример 1.7. 7-(4-Фторфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он.



1.7.а. 4'-Фтор-3-нитробифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.б из 4-бром-2-нитробензойной кислоты и 4-фторфенилбороновой кислоты.

Выход: 1,3 г (61,2% от теории). $C_{13}H_8FNO_4$ ($M = 261,21$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 260; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 260. Значение R_f : 0,34 (силикагель, дихлорметан/метанол/уксусная кислота в соотношении 9:1:0,1).

1.7.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-фтор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-фтор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина.

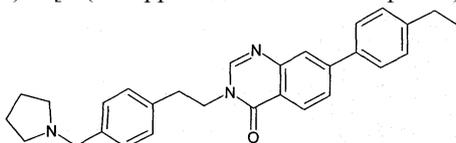
Выход: 0,38 г (57,8% от теории). $C_{26}H_{26}FN_3O_3$ ($M = 447,51$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 448; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 448. Значение R_f : 0,24 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.7.в. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил] амид 4'-фтор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-фтор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,06 г (32% от теории). $C_{26}H_{28}FN_3O$ ($M = 417,53$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 418; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 418. Значение R_f : 0,63 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

Пример 1.8. 7-(4-Этилфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он.



1.8.а. 4'-Винил-3-нитробифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.б из 4-бром-2-нитробензойной кислоты и 4-винилфенилбороновой кислоты.

Выход: 0,58 г (53% от теории). $C_{15}H_{11}NO_4$ ($M=269,25$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 268; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 268. Значение R_f : 0,39 (силикагель, дихлорметан/метанол/уксусная кислота в соотношении 9:1:0,1).

1.8.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-винил-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-винил-3-нитробифенил-4-

карбоновой кислоты и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина.

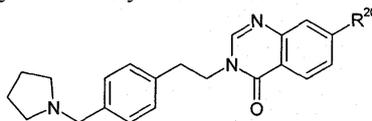
Выход: 0,38 г (56,8% от теории). $C_{28}H_{29}N_3O_3$ ($M = 455,56$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 456; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 456. Значение R_f : 0,21 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.8.в. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-этил-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-винил-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,15 г (63,9% от теории). $C_{28}H_{33}N_3O$ ($M = 427,59$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 428; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 428. Значение R_f : 0,47 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

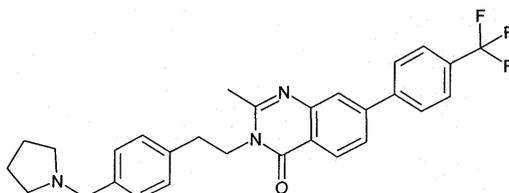
Аналогично примеру 1.1.л получают следующие соединения:



Пример	R^{20}	Эдукт	Суммарная формула	Масс-спектр	$t_{пл}$ [°C]	Значение R_f
1.1	4-хлорфенил	1.1.л	$C_{27}H_{26}ClN_3O$	444 $[M+H]^+$	178-179	0,35 (А)
1.2	4-метилфенил	1.2.в	$C_{28}H_{29}N_3O$	424 $[M+H]^+$	157-158	0,36 (А)
1.3	4-трифторметилфенил	1.3.в	$C_{28}H_{26}F_3N_3O$	478 $[M+H]^+$	179-181	0,4 (А)
1.4	4-метоксифенил	1.4.в	$C_{28}H_{29}N_3O_2$	440 $[M+H]^+$	143-144	0,37 (А)
1.5	3,4-дихлорфенил	1.5.в	$C_{27}H_{25}Cl_2N_3O$	478/80/82 $[M+H]^+$	148-149	0,36 (А)
1.6	3-метоксифенил	1.6.в	$C_{28}H_{29}N_3O_2$	440 $[M+H]^+$	воск	0,14 (А)
1.7	4-фторфенил	1.7.в	$C_{27}H_{26}FN_3O$	428 $[M+H]^+$	160-161	0,45 (А)
1.8	4-этилфенил	1.8.в	$C_{29}H_{31}N_3O$	438 $[M+H]^+$	165-166	0,37 (А)

Примечание: значение R_f : А = (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

Пример 1.9.

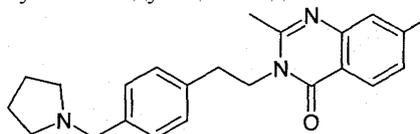


1.9.а. 7-(4-Трифторметилфенил)-2-метил-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он.

Раствор 0,07 г (0,15 ммоль) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-трифторметил-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты (см. пример 1.3.в) в 4 мл уксусной кислоты и 0,028 мл (0,3 ммоль) уксусного ангидрида в течение 12 ч нагревают с обратным холодильником. Затем реакционный раствор разбавляют водой, значение рН устанавливают на 8 с помощью разбавленного раствора едкого натра и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом магния. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 90:10:1).

Выход: 0,008 г (11% от теории). $C_{29}H_{28}F_3N_3O$ ($M = 491,56$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 492; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 492. Значение R_f : 0,36 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

Аналогично примеру 1.9.а получают следующие соединения:



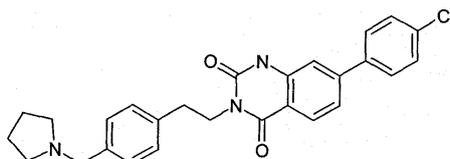
Пример	R ²⁰	Эдукт	Суммарная формула	Масс-спектр	t _{пл} [°C]	Значение R _f
1.9	4-трифторметилфенил	1.3.в	C ₂₉ H ₂₈ F ₃ N ₃ O	492 [M+H] ⁺	воск	0,36 (А)
1.10	4-метилфенил	1.2.в	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O	437 [M+H] ⁺	воск	0,66 (А)
1.11	4-хлорфенил	1.1.к	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O	458/60 [M+H] ⁺	160-163	0,40 (А)

Примечание: значение R_f: А = (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

Пример 1.10. 2-Метил-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-7-п-толил-3Н-хиназолин-4-он.

Пример 1.11. 7-(4-Хлорфенил)-2-метил-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он.

Пример 1.12.



1.12.а. 7-(4-Хлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-1Н-хиназолин-2,4-дион.

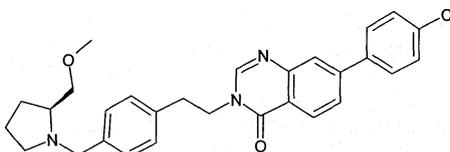
Реакционную смесь из 0,3 г (0,69 ммоль) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты (см. пример 1.1.к) и 0,1 г (0,65 ммоль) КДИ в 50 мл тетрагидрофурана в течение 24 ч кипятят с обратным холодильником. После этого дополнительно добавляют 0,1 г КДИ и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение последующих 24 ч. Затем реакционную смесь концентрируют на роторном испарителе. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 60:1:0,1).

Выход: 0,2 г (62,9% от теории). Температура плавления: 274-276°C. C₂₇H₂₆ClN₃O₂ (M = 459,98).

Расч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 460/462; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 460/462.

Значение R_f: 0,1 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 50:1:0,1).

Пример 1.13. 7-(4-Хлорфенил)-3-{2-[4-(S)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил]фенил}этил-3Н-хиназолин-4-он.



1.13.а. [4-(2-(S)-Метоксиметилпирролидин-1-илметил)фенил]ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.ж из 2-(S)-метоксиметилпирролидина и (4-бромметилфенил)ацетонитрила.

Выход: 0,9 г (51,6% от теории). C₁₅H₂₀N₂O (M = 244,33). Расч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 245; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 245. Значение R_f: 0,3 (силикагель, циклогексан/этилацетат в соотношении 1:1).

1.13.б. 2-[4-(2-(S)-Метоксиметилпирролидин-1-илметил)фенил]этиламин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.з из [4-(2-(S)-метоксиметилпирролидин-1-илметил)фенил]ацетонитрила.

Выход: 0,5 г (54,7% от теории). C₁₅H₂₄N₂O (M = 248,37). Расч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 249; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 249. Значение R_f: 0,3 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 20:1:0,1).

1.13.в. {2-[4-(2-(S)-Метоксиметилпирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-[4-(2-(S)-метоксиметилпирролидин-1-илметил)фенил]этиламина.

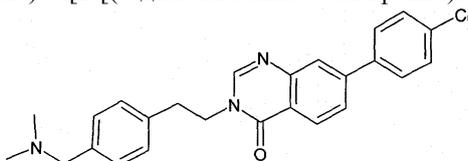
Выход: 0,5 г (54,7% от теории). C₂₈H₃₀ClN₃O₄ (M = 508,02). Расч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 508/510; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 508/510. Значение R_f: 0,6 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 20:1:0,1).

1.13.г. {2-[4-(2-(S)-метоксиметилпирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из {2-[4-(2-(S)-метоксиметилпирролидин-1-илметил)фенил]этил}амида 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,24 г (51% от теории). C₂₈H₃₂ClN₃O₂ (M = 478,03). Расч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 478/480; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 478/480. Значение R_f: 0,2 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,1).

Пример 1.14. 7-(4-Хлорфенил)-3-[2-[(4-диметиламинометилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он.



1.14. а. (4-Диметиламинометилфенил)ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.ж из диметиламина и (4-бромметилфенил)ацетонитрила.

Выход: 1,0 г (30% от теории). $C_{11}H_{14}N_2$ ($M = 174,24$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 175; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 175. Значение R_f : 0,2 (силикагель, циклогексан/этилацетат в соотношении 1:1).

1.14.б. 2-(4-Диметиламинометилфенил)этиламин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.з из (4-диметиламинометилфенил)ацетонитрила.

Выход: 1,0 г сырого продукта. $C_{11}H_{18}N_2$ ($M = 178,28$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 179; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 179. Значение R_f : 0,2 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 20:1:0,1).

1.14.в. [2-(4-Диметиламинометилфенил)этил]амид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-(4-диметиламинометилфенил)этиламина.

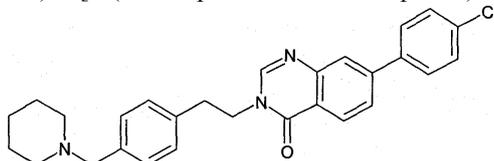
Выход: 0,5 г (63,4% от теории). $C_{24}H_{24}ClN_3O_3$ ($M = 437,93$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 438/440; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 438/440. Значение R_f : 0,35 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 20:1:0,1).

1.14.г. [2-(4-Диметиламинометилфенил)этил]амид 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из [2-(4-диметиламинометилфенил)этил]амида 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,2 г (43% от теории). $C_{24}H_{26}ClN_3O$ ($M = 407,94$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 408/410; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 408/410. Значение R_f : 0,2 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 20:1:0,1).

Пример 1.15. 7-(4-Хлорфенил)-3-[2-(4-пиперидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он.



1.15.а. (4-Пиперидин-1-илметилфенил)ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.ж из пиперидина и (4-бромметилфенил)ацетонитрила.

Выход: 1,6 г (39% от теории). $C_{14}H_{18}N_2$ ($M = 214,31$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 215; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 215. Значение R_f : 0,4 (силикагель, циклогексан/этилацетат в соотношении 1:1).

1.15.б. 2-(4-Пиперидин-1-илметилфенил)этиламин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.з из (4-пиперидин-1-илметилфенил)ацетонитрила.

Выход: 1,4 г (85,9% от теории). $C_{14}H_{22}N_2$ ($M = 218,34$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 219; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 219. Значение R_f : 0,2 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 20:1:0,1).

1.15.в. [2-(4-Пиперидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-(4-пиперидин-1-илметилфенил)этиламина.

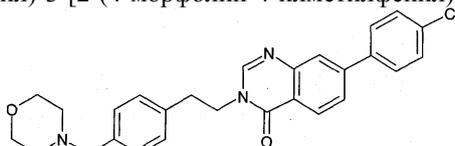
Выход: 0,07 г (40,7% от теории). $C_{27}H_{28}ClN_3O_3$ ($M = 477,99$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 478/480; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 478/480. Значение R_f : 0,5 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 20:1:0,1).

1.15.г. [2-(4-Пиперидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в [2-(4-пиперидин-1-илметилфенил)этил]амида из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,05 г (76,4% от теории). $C_{27}H_{30}ClN_3O$ ($M = 448,01$).

Пример 1.16. 7-(4-Хлорфенил)-3-[2-(4-морфолин-4-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он.



1.16.а. (4-Морфолин-4-илметилфенил)ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.ж из морфолина и (4-бромметилфенил)ацетонитрила.

Выход: 1,63 г (98,9% от теории). $C_{11}H_{16}N_2O$ ($M = 216,28$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 217; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 217. Значение R_f : 0,33 (силикагель, циклогексан/этилацетат в соотношении 1:1).

1.16.б. 2-(4-Морфолин-1-илметилфенил)этиламин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.3 из (4-морфолин-1-илметилфенил)ацетонитрила.

Выход: 1,65 г (99,4% от теории). $C_{13}H_{20}N_2O$ ($M = 220,31$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 221; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 221. Значение R_f : 0,54 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.16.в. [2-(4-Морфолин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-(4-морфолин-1-илметилфенил)этиламина.

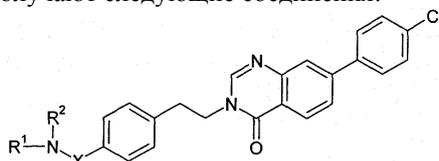
Выход: 0,53 г (76,6% от теории). $C_{26}H_{26}ClN_3O_4$ ($M = 479,97$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 480/482; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 480/482. Значение R_f : 0,5 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 90:1:0,1).

1.16.г. [2-(4-Морфолин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из [2-(4-морфолин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,45 г (90,6% от теории). $C_{26}H_{28}ClN_3O_2$ ($M = 449,98$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 450/452; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 450/452. Значение R_f : 0,67 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 90:1:0,1).

Аналогично примеру 1.1.л получают следующие соединения:



Пример	$R^1 R^2 N-X$	Эддукт	Суммарная формула	Масс-спектр	$t_{пл}$ [°C]	Значение R_f
1.13		1.13.г	$C_{29}H_{30}ClN_3O_2$	488/490 $[M+H]^+$	133- 135	0,3 (В)
1.14		1.14.г	$C_{25}H_{24}ClN_3O$	418/420 $[M+H]^+$	183	0,66 (В)
1.15		1.15.г	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	458 $[M+H]^+$	169- 170	0,4 (Г)
1.16		1.16.г	$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$	460/462 $[M+H]^+$	169- 170	0,77 (А)

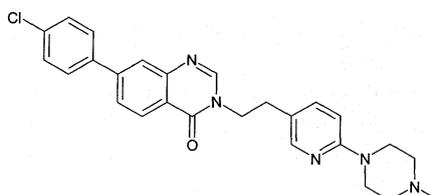
Примечание: значение R_f :

А = (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1),

В = (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,1),

Г = (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 20:1:0,1).

Пример 1.17. 7-(4-Хлорфенил)-3-{2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}-3Н-хиназолин-4-он.



1.17.а. (6-Хлорпиридин-3-ил)ацетонитрил.

К раствору 6,91 г (41,66 ммоль) иодида калия и 2,24 г (49,01 ммоль) цианида натрия в 400 мл смеси этанол/вода (в соотношении 9:1) по каплям добавляют раствор 7,5 г (41,66 ммоль) 2-хлор-5-хлорметилпиридина в 100 мл этанола. Затем реакционную смесь нагревают до 85°C и выдерживают при этой температуре в течение пяти часов. После этого растворитель практически полностью отгоняют в вакууме и остаток экстрагируют водой и этилацетатом. Органическую фазу трижды промывают водой и сушат над сульфатом натрия. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь дихлорметан/этанол).

Выход: 2,9 г (45,6% от теории). $C_7H_5ClN_2$ (M = 152,58). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 151/153; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 151/153.

1.17.б. [6-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]ацетонитрил.

Раствор 2,9 г (19 ммоль) (6-хлорпиридин-3-ил)ацетонитрила, 5,27 мл (38 ммоль) триэтиламина и 2,1 мл (19 ммоль) N-метилпиперазина в 50 мл н-бутанола нагревают до 180°C в микроволновой печи и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч. Затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток суспендируют в воде и после этого экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы трижды экстрагируют водой и сушат над сульфатом натрия. Продукт очищают колоночной хроматографией на алоксе (элюент: смесь петролейный эфир/этилацетат в соотношении 1:1).

Выход: 1 г (24,6% от теории). Температура плавления: 58-59°C. $C_{12}H_{16}N_4$ (M = 216,28). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 217; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 217.

Значение R_f: 0,35 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.17.в. 2-[6-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этиламин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из [6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]ацетонитрила. Выход: 0,94 г (96% от теории). $C_{12}H_{20}N_4$ (M = 220,32).

Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 221; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 221.

1.17.г. {2-[6-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.к из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этиламина.

Выход: 0,48 г (36,7% от теории). Температура плавления: 158-159°C. $C_{25}H_{26}ClN_5O_3$ (M = 479,97).

Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 480/482; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 480/482.

1.17.д. {2-[6-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из {2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}амида 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,12 г (64% от теории). Температура плавления: 198-199°C. $C_{25}H_{28}ClN_5O$ (M = 449,98). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 450/452; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 450/452.

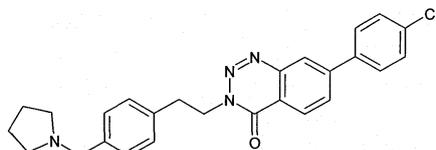
1.17.е. 7-(4-Хлорфенил)-3-{{2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}-3Н-хиназолин-4-он.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.1 из {2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}амида 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты и муравьиной кислоты.

Выход: 0,06 г (53,5% от теории). Температура плавления: 263-264°C. $C_{26}H_{26}ClN_5O$ (M = 459,98).

Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 460/462; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 446/462.

Пример 1.18. 7-(4-Хлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он.



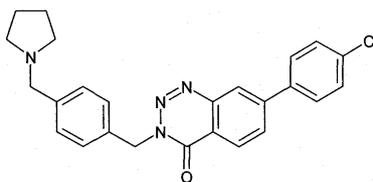
1.18.а. 7-(4-Хлорфенил)-3-(2-[4-(1-пирролидин-1-илэтил)фенил]этил)-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он.

К раствору 0,27 г (0,62 ммоль) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты (см. пример 1.1.к) в 10 мл метанола и таком же количестве 1н. соляной кислоты при температуре 0-5°C медленно по каплям добавляют раствор 0,09 г (0,93 ммоль) нитрита натрия в 2 мл воды. Затем реакционную смесь перемешивают в течение трех часов при комнатной температуре, после чего разбавляют 30 мл воды и подщелачивают раствором аммиака. Водный раствор экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы трижды промывают водой, сушат над сульфатом натрия и фильтруют через активированный уголь. Далее удаляют растворитель и остаток промывают диизопропиловым эфиром.

Выход: 0,09 г (32,5% от теории). Температура плавления: 151-152°C. $C_{26}H_{25}ClN_4O$ (M = 444,96).

Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 445/447; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 445/447. Значение R_f: 0,35 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 10:1).

Пример 1.19. 7-(4-Хлорфенил)-3-(4-пирролидин-1-илметилбензил)-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он.



1.19.а. 4-(1-Пирролидин-1-илэтил)бензонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.ж из пиперидина и 4-бромметилбензонитрила.

Выход: 2,4 г (85,9% от теории). $C_{12}H_{14}N_2$ ($M = 186,25$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 187; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 187. Значение R_f : 0,63 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 8:2:1).

1.19.б. 4-(1-Пирролидин-1-илэтил)бензиламин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.з из 4-(1-пирролидин-1-илэтил)бензонитрила.

Выход: 2,42 г (98,7% от теории). $C_{12}H_{18}N_2$ ($M = 190,29$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 191; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 191. Значение R_f : 0,26 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 90:10:1).

1.19.в. 4-(1-Пирролидин-1-илэтил)бензиламид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-(4-(1-пирролидин-1-илэтил)бензиламина.

Выход: 0,28 г (28,8% от теории). $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$ ($M = 449,94$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 450/452; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 450/452.

1.19.г. 4-(1-Пирролидин-1-илэтил)бензиламид 3-амино-4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из 4-(1-пирролидин-1-илэтил)бензиламида 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,19 г (72,7% от теории). $C_{25}H_{26}ClN_3O$ ($M = 419,95$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 420/422; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 420/422.

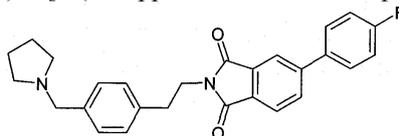
1.19.д. 7-(4-Хлорфенил)-3-[4-(1-пирролидин-1-илэтил)бензил]-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.18.а из 4-(1-пирролидин-1-илэтил)бензиламида 3-амино-4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,045 г (31,4% от теории).

Температура плавления: 147-148°C. $C_{25}H_{23}ClN_4O$ ($M = 430,94$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 431/433; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 431/433. Значение R_f : 0,3 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 10:1).

Пример 1.20. 5-(4-Фторфенил)-2-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]изоиндол-1,3-дион.



1.20.а. 5-Бром-2-{2-[4-(1-пирролидин-1-илэтил)фенил]этил}изоиндол-1,3-дион.

Раствор 0,8 г (3,52 ммоль) 5-бромизобензофуран-1,3-диона и 0,72 г (3,52 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (см. пример 1.1.з) в 10 мл уксусной кислоты нагревают до 110°C и выдерживают при этой температуре в течение 4 ч. После этого реакционную смесь сливают в воду, подщелачивают 2н. раствором едкого натра и осадок отфильтровывают. Этот осадок затем несколько раз промывают водой и сушат.

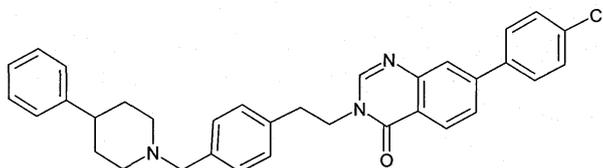
Выход: 0,5 г (34,3% от теории). $C_{21}H_{21}BrN_2O_2$ ($M = 413,31$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 413/415; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 413/415.

1.20.б. 5-(4-Фторфенил)-2-{2-[4-(1-пирролидин-1-илэтил)фенил]этил}изоиндол-1,3-дион.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.б из 5-бром-2-{2-[4-(1-пирролидин-1-илэтил)фенил]этил}изоиндол-1,3-диона и 4-фторфенилбороновой кислоты.

Выход: 0,01 г (4,8% от теории). $C_{27}H_{25}FN_2O_2$ ($M = 428,51$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 429; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 429.

Пример 1.21. 7-(4-Хлорфенил)-3-(2-[4-(4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил)-3Н-хиназолин-4-он.



1.21.а. [4-(4-Фенилпиперидин-1-илметил)фенил]ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.ж из 4-фенилпиперидина и (4-бромметилфенил)ацетонитрила.

Выход: 3,8 г (98% от теории). $C_{20}H_{22}N_2$ (M = 290,41). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 291; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 291. Значение R_f: 0,5 (силикагель, циклогексан/этилацетат в соотношении 1:1).

1.21.б. 2-[4-(4-Фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этиламин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.з из [4-(4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]ацетонитрила.

Выход: 3,6 г сырого продукта. $C_{20}H_{26}N_2$ (M = 294,44). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 295; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 295.

Значение R_f: 0,49 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 20:1).

1.21.в. {2-[4-(4-Фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-[4-(4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этиламина.

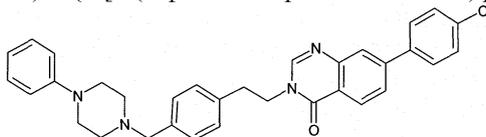
Выход: 1,33 г (70,7% от теории). $C_{33}H_{32}ClN_3O_3$ (M = 554,09). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 554/556; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 554/556. Значение R_f: 0,58 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 10:1:0,1).

1.21.г. {2-[4-(4-Фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из {2-[4-(4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амида 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,82 г (65,2% от теории). $C_{33}H_{34}ClN_3O$ (M = 524,11). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 524/526/528; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 524/526/528. Значение R_f: 0,65 (силикагель, дихлорметан/метанол 10:1).

Пример 1.22. 7-(4-Хлорфенил)-3-{2-[4-(4-фенилпиперазин-1-илметил)фенил]этил}-3Н-хиназолин-4-он.



1.22.а. [4-(4-Фенилпиперазин-1-илметил)фенил]ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.ж из 4-фенилпиперазина и (4-бромметилфенил)ацетонитрила.

Выход: 3,7 г (97% от теории). $C_{19}H_{21}N_3$ (M = 291,39). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 292; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 292. Значение R_f: 0,6 (силикагель, циклогексан/этилацетат в соотношении 1:1).

1.22.б. 2-[4-(4-Фенилпиперазин-1-илметил)фенил]этиламин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.з из [4-(4-фенилпиперазин-1-илметил)фенил]ацетонитрила.

Выход: 1,1 г (28,6% от теории). $C_{19}H_{25}N_3$ (M = 295,43). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 296; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 296.

1.22.в. {2-[4-(4-Фенилпиперазин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-[4-(4-фенилпиперазин-1-илметил)фенил]этиламина.

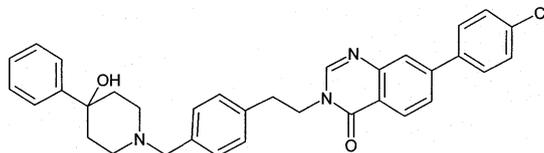
Выход: 0,32 г (18,2% от теории). $C_{32}H_{31}ClN_4O_3$ (M = 555,08). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 555/557; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 555/557.

1.22.г. {2-[4-(4-Фенилпиперазин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из {2-[4-(4-фенилпиперазин-1-илметил)фенил]этил}амида 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,11 г (38,8% от теории). $C_{32}H_{33}ClN_4O$ (M = 525,09). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 525/527; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 525/527.

Пример 1.23. 7-(4-Хлорфенил)-3-{2-[4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}-3Н-хиназолин-4-он.



1.23.а. [4-(4-Гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.ж из 4-гидрокси-4-фенилпиперидина и (4-бромметилфенил)ацетонитрила.

Выход: 3,8 г (98% от теории). $C_{20}H_{22}N_2O$ (M = 306,41). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 307; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 307. Значение R_f: 0,1 (силикагель, циклогексан/этилацетат в соотношении 1:1).

1.23.б. 2-[4-(4-Гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этиламин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.з из [4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]ацетонитрила.

Выход: 3,36 г (92,1% от теории). $C_{20}H_{26}N_2O$ (M = 310,44). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 311; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 311. Значение R_f: 0,1 (силикагель, дихлорметан/метанол/уксусная кислота в соотношении 9:1:0,1).

1.23.в. (2-[4-(4-Гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил)амид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-[4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этиламина.

Выход: 1,2 г (65,3% от теории). $C_{33}H_{32}ClN_3O_4$ (M = 570,09). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 570/572; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 570/572. Значение R_f: 0,35 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,1).

1.23.г. {2-[4-(4-Гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из {2-[4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амида 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

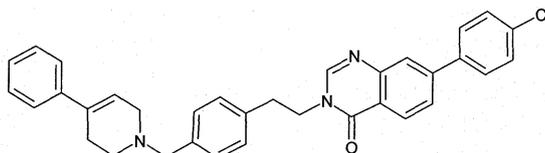
Выход: 1,04 г (91,5% от теории). $C_{33}H_{34}ClN_3O_2$ (M = 540,11). Температура плавления: 175-180°C. Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 540/542/544; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 540/542/544. Значение R_f: 0,34 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,1).

1.23.д. 7-(4-Хлорфенил)-3-(2-[4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил)-3Н-хиназолин-4-он.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.л из {2-[4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амида 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,025 г (8,2% от теории). Температура плавления: 204-205°C. $C_{34}H_{32}ClN_3O_2$ (M = 550,10). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 550/552; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 550/552. Значение R_f: 0,46 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 10:1:0,1).

Пример 1.24. 7-(4-Хлорфенил)-3-{2-[4-(4-фенил-3,6-дигидро-2Н-пиперидин-1-илметил)фенил]этил}-3Н-хиназолин-4-он.

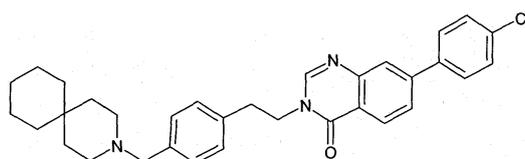


1.24.а. 7-(4-Хлорфенил)-3-(2-[4-(4-фенил-3,6-дигидро-2Н-пиперидин-1-илметил)фенил]этил)-3Н-хиназолин-4-он.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.л из {2-[4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амида 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты, полученного в качестве побочного продукта в примере 1.23.д.

Выход: 0,08 г (27,1% от теории). Температура плавления: 166-167°C. $C_{34}H_{30}ClN_3O$ (M = 532,09). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 532/534; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 532/534. Значение R_f: 0,57 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 10:1).

Пример 1.25. 7-(4-Хлорфенил)-3-{2-[4-(3-азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этил}-3Н-хиназолин-4-он



1.25.а. [4-(3-Азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.ж из 3-азаспиро[5.5]ундекана и (4-бромметилфенил)ацетонитрила.

Выход: 3,38 г (98% от теории). $C_{19}H_{26}N_2$ (M = 282,43). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 283; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 283. Значение R_f: 0,56 (силикагель, циклогексан/этилацетат в соотношении 1:1).

1.25.б. 2-[4-(3-Азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этиламин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.3 из [4-(3-азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]ацетонитрила.

Выход: 3,33 г (96,6% от теории). $C_{19}H_{30}N_2$ ($M = 286,46$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 287; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 287. Значение R_f : 0,18 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 20:1).

1.25.в. {2-[4-(3-Азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-[4-(3-азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этиламина.

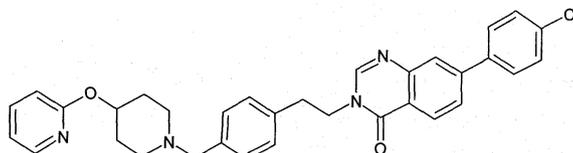
Выход: 1 г (52,5% от теории). $C_{32}H_{36}ClN_3O_3$ ($M = 546,11$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 546/548; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 546/548. Значение R_f : 0,3 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 20:1).

1.25.г. {2-[4-(3-Азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из {2-[4-(3-азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этил}амида 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,8 г (84,7% от теории). $C_{32}H_{38}ClN_3O$ ($M = 516,13$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 516/518; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 516/518. Значение R_f : 0,38 (силикагель, дихлорметан/метанол в соотношении 10:1).

Пример 1.26. 7-(4-Хлорфенил)-3-(2-{4-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-илметил]фенил}этил)-3Н-хиназолин-4-он.



1.26.а. {4-[4-(Пиридин-2-илокси)пиперидин-1-илметил]фенил}ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.ж из 2-(пиперидин-4-илокси)пиридина и (4-бромметилфенил)ацетонитрила.

Выход: 0,91 г (49,8% от теории). $C_{19}H_{21}N_3O$ ($M = 307,39$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 308; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 308. Значение R_f : 0,49 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.26.б. 2-{4-[4-(Пиридин-2-илокси)пиперидин-1-илметил]фенил}этиламин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.з из {4-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-илметил]фенил}ацетонитрила.

Выход: 0,92 г (99,8% от теории). $C_{19}H_{25}N_3O$ ($M = 311,43$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 312; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 312. Значение R_f : 0,16 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.26.в. (2-{4-[4-(Пиридин-2-илокси)пиперидин-1-илметил]фенил}этил)амид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-{4-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-илметил]фенил}этиламина.

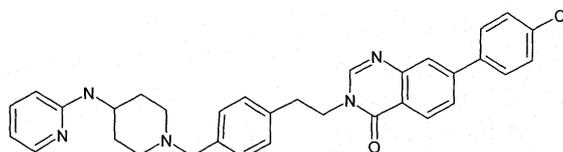
Выход: 0,8 г (97,2% от теории). $C_{32}H_{31}ClN_4O_4$ ($M = 571,08$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 571/573; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 571/573. Значение R_f : 0,52 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.26.г. (2-{4-[4-(Пиридин-2-илокси)пиперидин-1-илметил]фенил}этил)амид 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из (2-{4-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-илметил]фенил}этил)амида 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,38 г (50% от теории). $C_{32}H_{33}ClN_4O_2$ ($M = 541,09$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 541/543; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 541/543. Значение R_f : 0,5 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

Пример 1.27. 7-(4-Хлорфенил)-3-(2-{4-[4-(пиридин-2-иламино)пиперидин-1-илметил]фенил}этил)-3Н-хиназолин-4-он.



1.27.а. {4-[4-(Пиридин-2-иламино)пиперидин-1-илметил]фенил}ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.ж из 2-(пиперидин-4-иламино)пиридина и (4-бромметилфенил)ацетонитрила.

Выход: 1,57 г (86,1% от теории). $C_{19}H_{22}N_4$ ($M = 306,41$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 307; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 307. Значение R_f : 0,43 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.27.б. 2-{4-[4-(Пиридин-2-иламино)пиперидин-1-илметил]фенил}этиламин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.з из {4-[4-(пиридин-2-иламино)пиперидин-1-илметил]фенил}ацетонитрила.

Выход: 1,62 г (99,8% от теории). $C_{19}H_{26}N_4$ ($M = 310,44$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 311; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 311. Значение R_f : 0,1 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.27.в. (2-(4-[4-(пиридин-2-иламино)пиперидин-1-илметил]фенил}этил)амид 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты и 2-{4-[4-(пиридин-2-иламино)пиперидин-1-илметил]фенил}этиламина.

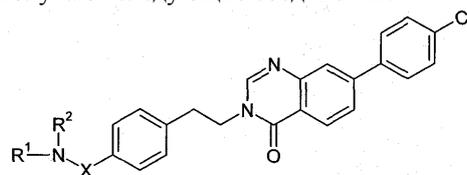
Выход: 0,36 г (43,8% от теории). $C_{32}H_{32}ClN_5O_3$ ($M = 570,09$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 570/572; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 570/572. Значение R_f : 0,28 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

1.27.г. (2-{4-[4-(пиридин-2-иламино)пиперидин-1-илметил]фенил}этил)амид 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.3.в из (2-{4-[4-(пиридин-2-иламино)пиперидин-1-илметил]фенил}этил)амида 4'-хлор-3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,29 г (85,7% от теории). $C_{32}H_{34}ClN_5O$ ($M = 540,11$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 540/542; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 540/542. Значение R_f : 0,27 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1).

Аналогично примеру 1.1.л получают следующие соединения:



Пример	$R^1 R^2-N-X-$	Эдуکت	Суммарная формула	Масс-спектр	$t_{пл}$ [°C]	Значение R_f
1.21		1.21.г	$C_{34}H_{32}ClN_3O$	534/536 [M+H] ⁺	178- 179	0,72 (Д)
1.22		1.22.г	$C_{33}H_{31}ClN_4O$	535/537 [M+H] ⁺	199- 200	
1.23		1.23.г	$C_{34}H_{32}ClN_3O_2$	550/552 [M+H] ⁺	204- 205	0,46 (Е)
Пример	$R^1 R^2-N-X-$	Эдуکت	Суммарная формула	Масс-спектр	$t_{пл}$ [°C]	Значение R_f
1.24		1.23.г	$C_{34}H_{30}ClN_3O$	532/534 [M+H] ⁺	166- 167	0,57 (Д)
1.25		1.25.г	$C_{33}H_{36}ClN_3O$	526/528 [M+H] ⁺	184- 185	0,62 (Д)
1.26		1.26.г	$C_{33}H_{31}ClN_4O_2$	551/553 [M+H] ⁺	154- 158	0,46 (А)
1.27		1.27.г	$C_{33}H_{32}ClN_5O$	550/552 [M+H] ⁺	164- 166	0,45 (А)

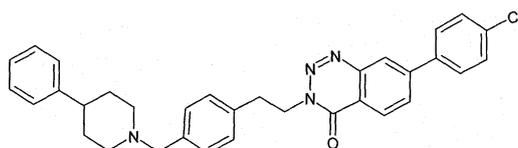
Примечание: значение R_f :

А = (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1),

Д = (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 10:1),

Е = (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 10:1:0,1).

Пример 1.28. 7-(4-Хлорфенил)-3-{2-[4-(4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он.

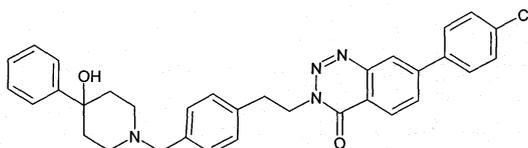


1.28.а. 7-(4-Хлорфенил)-3-{2-[4-(4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.18.а из {2-[4-(4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил} амида 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,13 г (50,9% от теории). Температура плавления: 183-184°C. $C_{33}H_{31}ClN_4O$ (M = 535,09). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 535/537; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 535/537. Значение R_f: 0,66 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 10:1).

Пример 1.29. 7-(4-Хлорфенил)-3-{2-[4-([4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил]-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он.

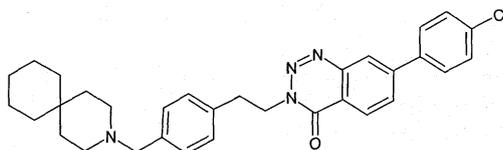


1.29.а. 7-(4-Хлорфенил)-3-{2-[4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.18.а из {2-[4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил} амида 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,21 г (68,7% от теории). Температура плавления: 265-266°C. $C_{33}H_{31}ClN_4O_2$ (M = 551,09). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 551/553; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 551/553. Значение R_f: 0,53 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 10:1).

Пример 1.30. 7-(4-Хлорфенил)-3-{2-[4-(3-азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этил}-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он.

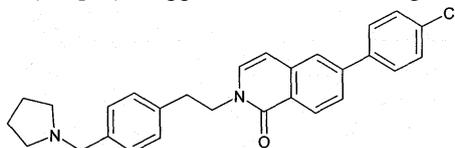


1.30.а. 7-(4-Хлорфенил)-3-{2-[4-(3-азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этил}-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.18.а из {2-[4-(3-азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этил} амида 4'-хлор-3-аминобифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,14 г (54,9% от теории). Температура плавления: 165-166°C. $C_{32}H_{35}ClN_4O$ (M = 527,11). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 527; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 527. Значение R_f: 0,56 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 10:1).

Пример 1.31. 6-(4-Хлорфенил)-2-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-2Н-изохинолин-1-он.



1.31.а. 2-[2-(4-Бромфенил)этокси]тетрагидропиран.

К раствору 4,83 г (24,02 ммоль) 2-(4-бромфенил)этанола в 12 мл дихлорметана при 0°C последовательно добавляют 0,025 г п-толуолсульфоновой кислоты и 2,575 мл (28,22 ммоль) дигидропирана. После этого реакционную смесь перемешивают в течение трех часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь экстрагируют раствором гидрокарбоната натрия и органическую фазу сушат над сульфатом натрия. Продукт очищают колоночной хроматографией на алоксе (элюент: смесь циклогексан/этилацетат в соотношении 8:2).

Выход: 37 г (32,8% от теории). $C_{13}H_{17}BrO_2$ (M = 285,18). Рассч.: молекулярный пик (M)⁺: 284/286; обнаруж.: молекулярный пик (M)⁺: 284/286.

1.31.б. 4-[2-(Тетрагидропиран-2-илокси)этил]бензальдегид.

К раствору 5 г (17,53 ммоль) 2-[2-(4-бромфенил)этокси]тетрагидропирана в 80 мл тетрагидрофурана при -70°C по каплям добавляют 11,5 мл (18,41 ммоль) 1,6-молярного раствора н-бутиллития и в течение часа перемешивают при этой температуре. После этого по каплям добавляют 2,8 мл (36,46 ммоль) диме-

тилформамида и реакционную смесь перемешивают еще в течение 2 ч при -70°C . Затем реакционную смесь смешивают с раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы трижды экстрагируют насыщенным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь циклогексан/этилацетат в соотношении 6:4).

Выход: 2,8 г (68,2% от теории). $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ ($M = 234,29$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 235; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 235. Значение R_f : 0,57 (силикагель, петролейный эфир/этилацетат в соотношении 3:1).

1.31.в. 4-(2-Гидроксиэтил)бензальдегид.

Раствор 2,8 г (11,95 ммоль) 4-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этил]бензальдегида в смеси из 48 мл 1-молярной соляной кислоты и 60 мл ацетона перемешивают в течение 5 ч при 5°C . Затем реакционную смесь смешивают с 140 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагируют этил ацетатом. Объединенные органические фазы трижды экстрагируют водой и сушат над сульфатом натрия. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь циклогексан/этилацетат в соотношении 1:1).

Выход: 1,3 г (72,4% от теории). $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ ($M = 150,17$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 151; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 151. Значение R_f : 0,52 (силикагель, петролейный эфир/этилацетат в соотношении 1:1).

1.31.г. 2-(4-[1,3]Диоксан-2-илфенил)этанол.

Суспензию из 9,4 г (62,59 ммоль) 4-(2-гидроксиэтил)бензальдегида, 15,83 мл (219,07 ммоль) 1,3-пропандиола, 0,3 г п-толуолсульфоновой кислоты и 150 мл толуола в течение трех часов нагревают с обратным холодильником. Затем реакционную смесь трижды экстрагируют насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и органическую фазу сушат над сульфатом натрия.

Выход: 8 г (61,4% от теории). $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ($M = 208,26$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 209; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 209.

1.31.д. 2-(4-[1,3]Диоксан-2-илфенил)этиловый эфир метансульфоновой кислоты.

8 г (38,41 ммоль) 2-(4-[1,3]диоксан-2-илфенил)этанола и 10,65 мл (42,25 ммоль) триэтиламина растворяют в 300 мл дихлорметана и при 0°C смешивают с 3,27 мл хлорангидрида метансульфоновой кислоты, растворенного в 50 мл дихлорметана. Затем реакционную смесь перемешивают в течение часа при комнатной температуре, после чего трижды экстрагируют водой и органическую фазу сушат над сульфатом натрия. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь петролейный эфир/этилацетат в соотношении 1:1).

Выход: 7,7 г (70% от теории). $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ ($M = 286,34$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 287; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 287. Значение R_f : 0,49 (силикагель, петролейный эфир/этилацетат в соотношении 1:1).

1.31.е. (E)-3-(3-Бромфенил)акрилоилазид.

К раствору 25 г (111,1 ммоль) (E)-3-(3-бромфенил)акриловой кислоты и 15,26 мл (110,10 ммоль) триэтиламина в 800 мл ацетона при 0°C по каплям добавляют 11,5 мл (121,11 ммоль) этилового эфира хлормуравьиной кислоты. По истечении часа также при 0°C по каплям добавляют 11,45 г (176,16 ммоль) азид натрия, растворенного в 88 мл дистиллированной воды. После этого реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и затем ее сливают в 1,3 л смеси воды со льдом. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в сушильной камере с циркуляцией воздуха при 30°C .

Выход: 21,1 г (76,1% от теории). $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}$ ($M = 252,07$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 256/258; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 256/258. Значение R_f : 0,85 (силикагель, петролейный эфир/этилацетат в соотношении 1:1).

1.31.ж. 6-Бром-2Н-изохинолин-1-он.

150 г бифенилового эфира и 7,08 мл (29,75 ммоль) трибутиламина нагревают до 100°C . При этой температуре добавляют 5 г (19,83 ммоль) (E)-3-(3-бромфенил)акрилоилазида, после чего нагревают до $195-205^{\circ}\text{C}$ и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч. Далее реакционной смеси дают охладиться и ее затем сливают в охлажденный п-гексан. Осадок отфильтровывают и промывают смесью из охлажденного н-гексана и диэтилового эфира. После этого твердое вещество сушат в сушильной камере с циркуляцией воздуха при 50°C . Это твердое вещество затем перемешивают со смесью из диизопропилового эфира и этилацетата и повторяют процесс сушки.

Выход: 0,6 г (13,5% от теории). $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}$ ($M = 224,05$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 224/226; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 224/226.

1.31.з 6-(4-Хлорфенил)-2Н-изохинолин-1-он.

Реакционную смесь из 0,57 г (2,54 ммоль) 6-бром-2Н-изохинолин-1-она, 0,398 г (2,54 ммоль) 4-хлорфенилбороновой кислоты, 2,6 мл 2-молярного раствора карбоната натрия в 20 мл диоксана и 5 мл метанола нагревают в микроволновой печи до 110°C и выдерживают при этой температуре в течение двух часов. После этого реакционную смесь сливают в воду, осадок отфильтровывают и сушат в сушильной камере с циркуляцией воздуха при 40°C .

Выход: 0,42 г (64,6% от теории). $C_{15}H_{10}ClNO$ ($M = 255,70$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 256/258; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 256/258. Значение R_f : 0,6 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 10:1).

1.31.и. 2-[2-(4-Формилфенил)этил]-6-(4-хлорфенил)-2Н-изохинолин-1-он.

Раствор 0,41 г (1,6 ммоль) 6-(4-хлорфенил)-2Н-изохинолин-1-она в 10 мл диметилформаида смешивают с 0,18 г (1,6 ммоль) трет-бутилата калия и перемешивают в течение 30 мин при 50°C. После этого добавляют 0,46 г (1,6 ммоль) 2-(4-[1,3]диоксан-2-илфенил)этилового эфира метансульфоновой кислоты. Затем реакционную смесь нагревают в микроволновой печи до 180°C и выдерживают при этой температуре в течение пяти часов, после чего сливают в 10%-ный раствор лимонной кислоты. Затем экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу трижды экстрагируют водой и сушат над сульфатом натрия. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь петролейный эфир/этилацетат в соотношении, изменяющемся от 3:1 до 1:1).

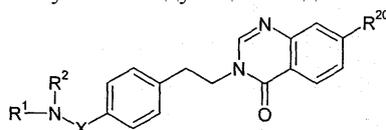
Выход: 0,15 г (24,1% от теории). $C_{24}H_{18}ClNO_2$ ($M = 387,87$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 388/390; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 388/390. Значение R_f : 0,7 (силикагель, петролейный эфир/этилацетат в соотношении 1:1).

1.31.к. 6-(4-Хлорфенил)-2-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-2Н-изохинолин-1-он.

0,14 г (0,36 ммоль) 2-[2-(4-формилфенил)этил]-6-(4-хлорфенил)-2Н-изохинолин-1-она и 0,03 мл (0,36 ммоль) пирролидина растворяют в 40 мл дихлорметана. После этого значение pH смеси устанавливают на три с помощью ледяной уксусной кислоты. Затем добавляют 0,076 г (0,36 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия и перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь экстрагируют 2-молярным раствором карбоната натрия и сушат над сульфатом натрия. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь дихлорметан/этанол в соотношении, изменяющемся от 10:1 до 1:1).

Выход: 0,04 г (25% от теории). Температура плавления: 136-137°C. $C_{28}H_{27}ClN_2O$ ($M = 442,99$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 443; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 443. Значение R_f : 0,5 (силикагель, дихлорметан/метанол 10:1).

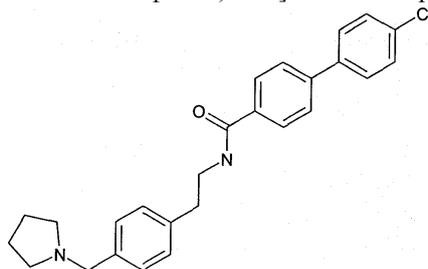
Аналогично примерам 1.1-1.31 получают следующие соединения:



Пример	R^1R^2N-X-	R^{20}
1.32		
1.33		
1.34		
1.35		
1.36		
1.37		
1.38		
1.39		
1.40		
1.41		
1.42		

Пример	R^1R^2N-X-	R^{20}
1.43		
1.44		
1.45		
1.46		
1.47		
1.48		
1.49		
1.50		
1.51		
1.52		
1.53		
1.54		
Пример	R^1R^2N-X-	R^{20}
1.55		
1.56		
1.57		
1.58		
1.59		
1.60		
1.61		
1.62		

Пример 2.1. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.1.а. 4'-Хлорбифенил-4-карбоновая кислота.

5,83 г (29,0 ммоль) 4-бромбензойной кислоты растворяют в 50 мл диоксана и 29 мл 2-молярного раствора карбоната натрия. Затем последовательно добавляют 4,5 г (29,0 ммоль) 4-хлорфенилбороновой кислоты и 1,68 г (1,45 ммоль) тетраakis(трифенилфосфин)палладия и реакционную смесь в течение 6 ч кипятят с обратным холодильником. Горячий реакционный раствор подвергают вакуум-фильтрации через стекловолоконный фильтр. Фильтрат экстрагируют этилацетатом. Водную фазу подкисляют лимонной кислотой и перемешивают в течение часа при 0°C. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме.

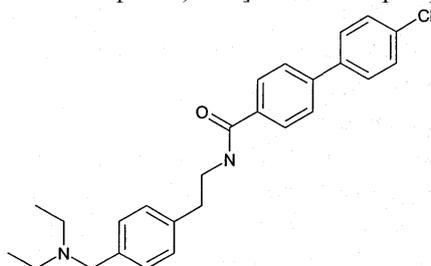
Выход: 5,1 г (75,6% от теории). $C_{13}H_9ClO_2$ ($M = 232,668$). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 231/233; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 231/233.

2.1.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К суспензии 251 мг (1,08 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты в 5 мл ТГФ при комнатной температуре добавляют 471 мг (1,47 ммоль) ТБТУ и 0,26 мл (1,47 ммоль) основания Хюнига. Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин, а затем добавляют 200 мг (0,98 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (см. пример 1.1.3). После этого смесь оставляют перемешиваться на ночь. Затем реакционный раствор смешивают с насыщенным раствором $NaHCO_3$, водную фазу экстрагируют этилацетатом, а органическую фазу сушат над сульфатом магния. После этого растворитель отгоняют на роторном испарителе и остаток при нагревании размешивают с трет-бутилметиловым эфиром. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывают, промывают небольшим количеством трет-бутилметилового эфира и сушат на воздухе.

Выход: 210 мг (51,2% от теории). $C_{26}H_{27}ClN_2O$ ($M = 418,971$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 419/421; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 419/421. Значение R_f : 0,57 (силикагель, дихлорметан/метанол/уксусная кислота в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.2. [2-(4-Диэтиламинометилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.2.а. (4-Диэтиламинометилфенил)ацетонитрил.

0,88 мл (8,38 ммоль) диэтиламина растворяют в 30 мл ацетона и к полученному раствору последовательно добавляют 2,1 г (15,2 ммоль) карбоната калия и 1,6 г (7,62 ммоль) (4-бромметилфенил)ацетонитрила (см. пример 1.1.е). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего фильтруют через стеклянную фритту и затем промывают этилацетатом. Фильтрат концентрируют на роторном испарителе и экстрагируют водой и этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют на роторном испарителе. В последующем продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь дихлорметан/метанол в соотношении 9:1).

Выход: 900 мг (58,4% от теории). $C_{13}H_{18}N_2$ ($M = 202,30$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 203; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 203. Значение R_f : 0,65 (силикагель, дихлорметан/метанол в соотношении 9:1).

2.2.б. 2-(4-Диэтиламинометилфенил)этиламин.

Раствор 900 мг (4,45 ммоль) (4-диэтиламинометилфенил)ацетонитрила в 20 мл метанольного раствора аммиака смешивают с 100 мг никеля Ренея и встряхивают в автоклаве при 50°C и давлении 5 бар. После отделения катализатора вакуум-фильтрацией растворитель удаляют на роторном испарителе.

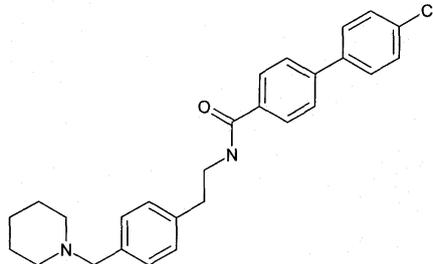
Выход: 900 мг (98,0% от теории). $C_{13}H_{22}N_2$ ($M = 206,334$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 207; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 207. Значение R_f : 0,12 (силикагель, дихлорметан/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

2.2.в. [2-(4-Диэтиламинометилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.1.б из 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты (248 мг, 1,07 ммоль) и 2-(4-диэтиламинометилфенил)этиламина (200 мг, 0,97 ммоль).

Выход: 280 мг (68,6% от теории). $C_{26}H_{29}ClN_2O$ ($M = 420,987$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 421/423; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 421/423. Значение R_f : 0,49 (силикагель, дихлорметан/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.3. [2-(4-Пиперидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

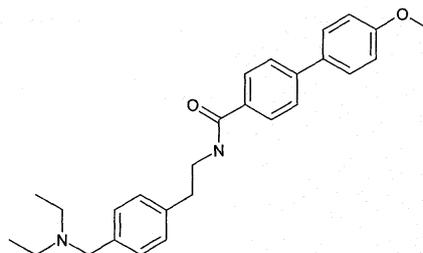


2.3.а. [2-(4-Пиперидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.1.б из 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты (234 мг, 1,01 ммоль) и 2-(4-пиперидин-1-илметилфенил)этиламина (см. пример 1.15.6, 200 мг, 0,92 ммоль).

Выход: 260 мг (65,6% от теории). $C_{27}H_{29}ClN_2O$ ($M = 432,998$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 433/435; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 433/435. Значение R_f : 0,57 (силикагель, дихлорметан/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.4. [2-(4-Диэтиламинометилфенил)этил]амид 4'-метоксибифенил-4-карбоновой кислоты.



2.4.а. 1-(4'-метоксибифенил-4-ил)этанон.

К раствору 11,3 г (85,0 ммоль) хлорида алюминия в 100 мл сероуглерода добавляют 4-метоксибифенил. Смесь нагревают до 40°C и затем очень медленно смешивают с 6,07 мл (81,4 ммоль) ацетилхлорида. После этого реакционную смесь в течение часа кипятят с обратным холодильником. После охлаждения реакционный раствор сливают в 100 г льда и 25 мл конц. соляной кислоты. После экстракции дихлорметаном органическую фазу сушат над сульфатом магния. Далее растворитель удаляют на роторном испарителе и остаток перекристаллизовывают из изопропанола.

Выход: 8,8 г (48,0% от теории). $C_{15}H_{14}O_2$ ($M = 226,278$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 227; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 227.

2.4.б. 4'-Метоксибифенил-4-карбоновая кислота.

К раствору 15,6 г (390,9 ммоль) NaOH в 70 мл воды при 0°C медленно по каплям добавляют 6,0 мл (117 ммоль) брома. Далее медленно добавляют 8,8 г (39,1 ммоль) 1-(4'-метоксибифенил-4-ил)этанона в 50 мл диоксана. По истечении трех часов образовавшееся твердое вещество отфильтровывают, растворяют в дихлорметане и повторно фильтруют. Из фильтрата на роторном испарителе удаляют растворитель.

Выход: 9,0 г (100,0% от теории). $C_{15}H_{14}O_2$ ($M = 228,250$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 227; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 227.

2.4.в. Хлорангидрид 4'-метоксибифенил-4-карбоновой кислоты.

Раствор 3,0 г (0,013 моль) 4'-метоксибифенил-4-карбоновой кислоты в 47,4 мл (0,65 моль) тионилхлорида перемешивают в течение трех часов при 50°C. После удаления тионилхлорида на роторном испарителе получают продукт в виде желтоватого твердого вещества, которое хранят в холодильнике.

Выход: 3,2 г (99,8% от теории). $C_{15}H_{14}O_2$ ($M = 246,696$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 246/248; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 246/248.

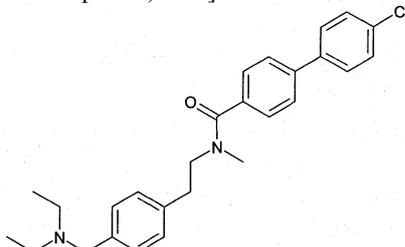
2.4.г. [2-(4-Диэтиламинометилфенил)этил]амид 4'-метоксибифенил-4-карбоновой кислоты.

К раствору 200 мг (0,97 ммоль) 2-(4-диэтиламинометилфенил)этиламина и 0,25 мл (1,45 ммоль) основания Хюнига в 5 мл дихлорметана при 0°C добавляют 287 мг (1,16 ммоль) полученного на предыдущей стадии хлорангидрида кислоты. Реакционную смесь оставляют перемешиваться на ночь, а затем смешивают с полунасыщенным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу промывают дихлорметаном и объединенную органическую фазу сушат над сульфатом магния. После удаления растворителя на роторном испарителе получают продукт в виде желтоватого твердого вещества, которое хранят в холодильнике.

парителе остаток растирают с трет-бутилметилловым эфиром и образовавшееся твердое вещество отделяют вакуум-фильтрацией.

Выход: 90 мг (22,3% от теории). $C_{27}H_{32}N_2O_2$ ($M = 416,568$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 417; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 417. Значение R_f : 0,46 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.5. [2-(4-Диэтиламинометилфенил)этил]метиламид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.5.а. трет-Бутиловый эфир [2-(4-диэтиламинометилфенил)этил]карбаминовой кислоты.

К раствору 700 мг (3,93 ммоль) 2-(4-диэтиламинометилфенил)этиламина в 5,0 мл дихлорметана и 0,52 мл (3,73 ммоль) триэтиламина добавляют 815 мг (3,73 ммоль) ВОС-ангидрида и оставляют перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Затем смесь смешивают с насыщенным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу промывают дихлорметаном и органическую фазу сушат над сульфатом магния. После удаления растворителя на роторном испарителе остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь дихлорметан/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Выход: 600 мг (57,7% от теории). $C_{18}H_{30}N_2O_2$ ($M = 306,452$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 307; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 307.

2.5.б. [2-(4-Диэтиламинометилфенил)этил]метиламин.

К суспензии 250 мг (6,59 ммоль) алюмогидрида лития в 10 мл тетрагидрофурана медленно по каплям добавляют 600 мг (1,96 ммоль) трет-бутилового эфира [2-(4-диэтиламинометилфенил)этил]карбаминовой кислоты в ТГФ. Реакционную смесь оставляют перемешиваться на ночь, после чего нагревают до $50^\circ C$ и выдерживают при этой температуре в течение последующего часа. Для переработки последовательно добавляют 0,25 мл воды, 0,25 мл 15%-ного раствора $NaOH$ и 0,75 мл воды. После фильтрации органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют на роторном испарителе.

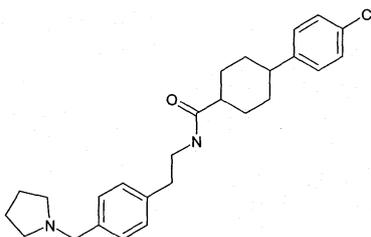
Выход: 350 мг (81,1% от теории). $C_{14}H_{24}N_2$ ($M = 220,361$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 221; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 221.

2.5.в. [2-(4-Диэтиламинометилфенил)этил]метиламид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.1.б из 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты (222 мг, 0,95 ммоль) и [2-(4-диэтиламинометилфенил)этил]метиламина (175 мг, 0,79 ммоль).

Выход: 60 мг (17,4% от теории). $C_{27}H_{31}ClN_2O$ ($M = 435,014$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 435/437; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 435/437. Значение R_f : 0,39 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.6.

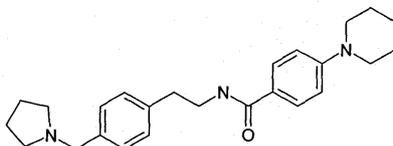


2.6.а. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)циклогексанкарбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 4-(4-хлорфенил)циклогексанкарбоновой кислоты (239 мг, 1,0 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (204 мг, 1,0 ммоль).

Выход: 65 мг (15,3% от теории). $C_{26}H_{33}ClN_2O$ ($M = 425,019$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 425/427; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 425/427. Значение R_f : 0,3 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.7. 4-Пиперидин-1-ил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



2.7.а. Этиловый эфир 4-пиперидин-1-илбензойной кислоты.

К суспензии из 0,5 мл (4,13 ммоль) этилового эфира 4-фторбензойной кислоты и 571 мг (4,13 ммоль) карбоната калия в 20 мл ДМСО добавляют 0,41 мл пиперидина. Реакционную смесь оставляют перемешиваться на ночь при 70°C, после чего добавляют дополнительно 1 мл (2,44 ммоль) пиперидина и перемешивают еще в течение 6 ч при 70°C. После фильтрации смешивают с водой, экстрагируют этилацетатом, органическую фазу отделяют и растворитель удаляют на роторном испарителе. Продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 706 мг (73,2% от теории). $C_{14}H_{19}NO_2$ (M = 233,313). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 234; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 234. Время удерживания при ЖХВД: 6,2 мин (метод А).

2.7.б. 4-Пиперидин-1-илбензойная кислота.

К раствору 350 мг (1,50 ммоль) этилового эфира 4-пиперидин-1-илбензойной кислоты в 10 мл этанола добавляют 0,78 мл (0,74 ммоль) 2н. NaOH. Затем реакционный раствор перемешивают в течение 2 ч при 60°C, после чего значение pH устанавливают на 6-7 с помощью 1н. HCl. Образовавшийся осадок после фильтрации сушат в высоком вакууме в течение ночи.

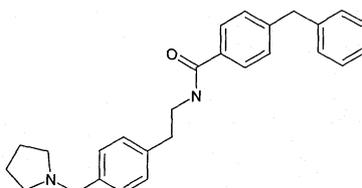
Выход: 158 мг (51,3% от теории). $C_{12}H_{15}NO_2$ (M = 205,259). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 206; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 206. Время удерживания при ЖХВД: 6,2 мин (метод А).

2.7.в. 4-Пиперидин-1-ил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (157 мг, 0,77 ммоль) и 4-пиперидин-1-илбензойной кислоты (158 мг, 0,77 ммоль).

Выход: 102 мг (33,8% от теории). $C_{25}H_{33}N_3O$ (M = 391,561). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 392; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 392. Время удерживания при ЖХВД: 4,4 мин (метод А).

Пример 2.8.

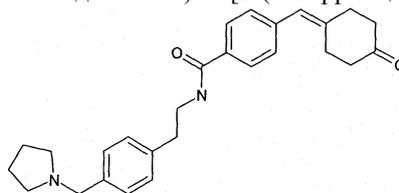


2.8.а. 4-бензил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с описанной выше общей методикой I из дифенилметан-4-карбоновой кислоты (104 мг, 0,49 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (100 мг, 0,49 ммоль).

Выход: 66 мг (33,9% от теории). $C_{27}H_{30}N_2O$ (M = 398,553). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 399; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 399. Значение R_f: 0,46 (силикагель, этилацетат/метанол/NH₃ в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.9. 4-(4-Оксоциклогексиденметил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



2.9.а. Этиловый эфир 4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-илиденметил)бензойной кислоты.

К раствору 90,0 мл (0,63 моля) диизопропиламина в 100 мл ТГФ при -20°C по каплям добавляют 350 мл (0,56 моля) раствора n-BuLi (1,6-молярного в гексане) и реакционный раствор перемешивают в течение 30 мин при -20°C. Затем медленно по каплям добавляют 112 г (0,37 моля) этилового эфира 4-(диэтоксифосфорилметил)бензойной кислоты в 100 мл ТГФ. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 ч при -20°C и затем по каплям добавляют 58 г (0,37 моля) 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она в 200 мл ТГФ. После этого реакционный раствор перемешивают в течение 30 мин при -12°C, а затем в течение 2 ч нагревают до комнатной температуры. Далее смешивают с водой и водную фазу экстрагируют простым эфиром, этилацетатом и дихлорметаном. Органическую фазу фильтруют через силикагель. После удаления растворителя на роторном испарителе остаток очищают хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат в соотношении 9:1).

Выход: 80 г (72,0% от теории).

2.9.б. 4-(1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-8-илиденметил)бензойная кислота.

К раствору 35 г (0,12 моля) этилового эфира 4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-илиденметил)бензойной кислоты в 150 мл этанола добавляют 20 г NaOH в 130 мл воды и смесь в течение 2 ч кипятят с обратным холодильником. Затем реакционный раствор сливают в 400 г льда и 60 мл конц. соляной кислоты, водную фазу экстрагируют этилацетатом и растворитель удаляют на роторном испарителе.

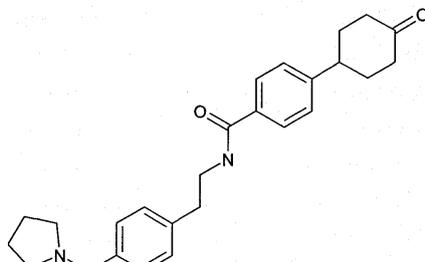
Выход: 32 г (91,4% от теории). Температура плавления: 164-165°C.

2.9.в. 4-(4-Оксоциклогексиденметил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 4-(1,4-диоксаспиро [4.5]дец-8-илиденметил)бензойной кислоты (134 мг, 0,49 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (100 мг, 0,49 ммоль).

Выход: 57 мг (28,0% от теории). $C_{27}H_{32}N_2O_2$ ($M=416,568$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 417; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 417. Значение R_f : 0,36 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.10.

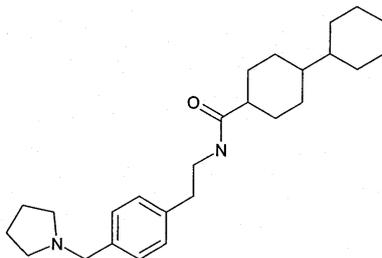


2.10.а. 4-(4-Оксоциклогексил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 4-(4-оксоциклогексил)бензойной кислоты (128 мг, 0,49 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (100 мг, 0,49 ммоль).

Выход: 26 мг (13,1% от теории). $C_{26}H_{32}N_2O_2$ ($M = 404,557$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 405; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 405. Значение R_f : 0,31 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.11. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-циклогексил-1-циклогексилкарбонной кислоты.



2.11.а. 4-Циклогексил-1-циклогексилкарбонная кислота.

К раствору 500 мг (2,10 ммоль) 4-(4-хлорфенил)циклогексанкарбонной кислоты в 10 мл метанола добавляют 0,44 мл конц. соляной кислоты и 100 мг оксида платины. Затем реакцию смесь в течение 3 ч перемешивают при 50°C и давлении водорода 5 бар. После отделения катализатора растворитель удаляют на ротонном испарителе.

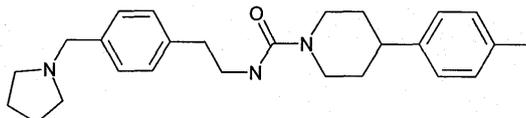
Выход: 440 мг (99,9% от теории). $C_{13}H_{22}O_2$ ($M = 210,319$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 209; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 209.

2.11.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-циклогексил-1-циклогексилкарбонной кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из бициклогексил-4-карбонной кислоты (103 мг, 0,49 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (100 мг, 0,49 ммоль).

Выход: 2,0 мг (1,0% от теории). $C_{26}H_{40}N_2O$ ($M = 396,622$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 397; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 397. Значение R_f : 0,46 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.12.

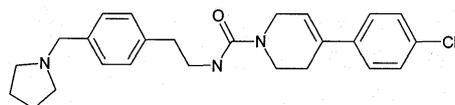


2.12.а. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-метилфенилпиперидин-1-карбонной кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с описанной выше общей методикой II из 4-метилфенилпиперидина (175 мг, 1,0 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (204 мг, 1,0 ммоль).

Выход: 90,0 мг (22,2% от теории). $C_{26}H_{35}N_3O$ ($M = 405,558$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 406; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 406. Значение R_f : 0,30 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.13. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты.



2.13.a. 4-(4-Хлорфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

К 100 мл (1,2 моля) раствора формалина (37%-ного в воде) и 32,1 г (0,6 моля) хлорида аммония при 60°C по каплям добавляют 4-хлорметилстирол. Затем реакционную смесь в течение 3 ч перемешивают при 60°C, после чего охлаждают до комнатной температуры. Далее добавляют 100 мл метанола и смесь оставляют перемешиваться на ночь. После выпаривания растворителя на роторном испарителе остаток смешивают с 150 мл конц. соляной кислоты и перемешивают в течение 4 ч при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь сливают на лед и подщелачивают NaOH (в виде чешуек). После многократной экстракции простым эфиром органическую фазу сушат над сульфатом натрия. После удаления растворителя на роторном испарителе остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь этилацетат/метанол/NH₃ в соотношении 9:1:0,1).

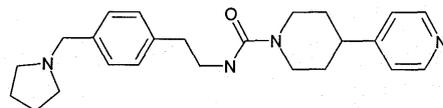
Выход: 17,0 г (29,3% от теории). C₁₁H₁₂ClN (M = 193,678). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 194; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 194. Значение R_f: 0,26 (силикагель, этилацетат/метанол/NH₃ в соотношении 6:4:0,4).

2.13.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-(4-хлорфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (193 мг, 1,0 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (204 мг, 1,0 ммоль).

Выход: 40,0 мг (9,4% от теории). C₂₅H₃₀ClN₃O (M = 423,990). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 424/426; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 424/426. Значение R_f: 0,30 (силикагель, этилацетат/метанол/NH₃ в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.14.

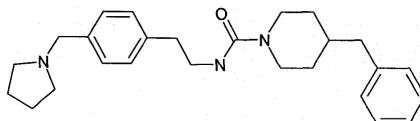


2.14.a. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[4,4']бипиридинил-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 1,2,3,4,5,6-гексагидро-[4,4']бипиридина (81 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 43,8 мг (22,3% от теории). C₂₄H₃₂N₄O (M = 392,549). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 393; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 393. Значение R_f: 0,14 (силикагель, этилацетат/метанол/NH₃ в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.15.

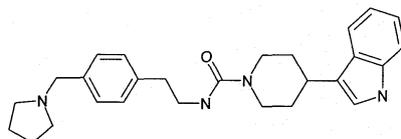


2.15.a. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-бензилпиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-бензилпиперидина (87,7 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 33,5 мг (16,5% от теории). C₂₆H₃₅N₃O (M = 405,6). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 406; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 406. Значение R_f: 0,36 (силикагель, этилацетат/метанол/NH₃ в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.16.



2.16.a. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(1Н-индол-3-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

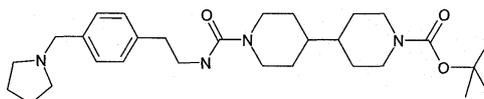
Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 3-пиперидин-4-ил-1Н-индола (100 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 56,5 мг (26,2% от теории). C₂₇H₃₄N₄O (M = 430,6). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 431;

обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 431.

Значение R_f: 0,36 (силикагель, этилацетат/метанол/NH₃ в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.17.

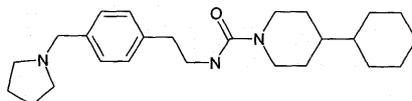


2.17.a. трет-Бутиловый эфир 1'-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этилкарбамоил] 1-[4,4']бипиперидинил-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из трет-бутилового эфира [4,4']бипиперидинил-1-карбоновой кислоты (134 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил) этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 51,0 мг (20,5% от теории). C₂₉H₄₆N₄O₃ (M = 498,7). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 499; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 499. Значение R_f: 0,40 (силикагель, этилацетат/метанол/NH₃ в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.18. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-циклогексилпиперидин-1-карбоновой кислоты.



2.18.a. 4-Циклогексилпиперидин.

К раствору из 1,0 г (6,4 ммоль) 4-фенилпиперидина в 20 мл метанола добавляют 1,35 мл конц. соляной кислоты и 200 мг оксида платины. Затем реакционную смесь в течение 2,5 ч перемешивают при 50°C и давлении водорода 3 бара. После отделения катализатора растворитель удаляют на роторном испарителе, в ходе чего продукт выпадает в осадок в виде гидрохлорида.

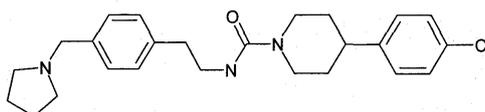
Выход: 1,2 г (91,4% от теории). C₁₁H₂₁N*HCl (M = 203,758). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 168; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 168.

2.18.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-циклогексилпиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-циклогексилпиперидина (83,7 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 38,0 мг (19,1% от теории). C₂₅H₃₉N₃O (M = 397,6). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 398; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 398. Значение R_f: 0,54 (силикагель, этилацетат/метанол/NH₃ в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.19. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.



2.19.a. 4-(4-хлорфенил)пиперидин.

К раствору 5,0 г (21,7 ммоль) 4-(4-хлорфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидина (см. пример 2.13.a) в 20 мл метанола добавляют 500 мг Pd/C. Затем реакционную смесь в течение 7 ч перемешивают при комнатной температуре и давлении водорода 10 фунтов/кв.дюйм. После отделения катализатора растворитель удаляют на роторном испарителе. В последующем продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 5:4,9:0,1).

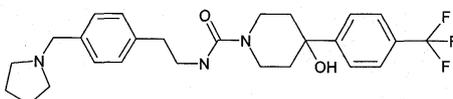
Выход: 3,2 г (75,3% от теории). C₁₁H₁₄ClN (M = 195,694). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 196/198; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 196/198. Значение R_f: 0,37 (силикагель, дихлорметан/метанол/NH₃ в соотношении 5:4,9:0,1).

2.19.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-(4-хлорфенил)пиперидина (97,9 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 9,0 мг (4,2% от теории). C₂₅H₃₂ClN₃O (M = 426,0). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 426/428; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 426/428. Значение R_f: 0,49 (силикагель, этилацетат/метанол/NH₃ в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.20.



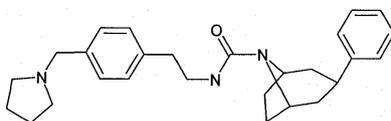
2.20.a. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-гидрокси-4-(4-трифторметилфенил)пипери-

дин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-гидрокси-4-(4-трифторметилфенил)пиперидина (123 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 35,0 мг (14,7% от теории). $C_{26}H_{32}F_3N_3O_2$ ($M = 475,6$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 476; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 476. Значение R_f : 0,45 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.21.

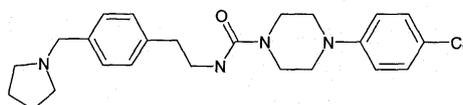


2.21а. [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3-фенил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 3-фенил-8-азабицикло[3.2.1]октана (93,7 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 26,0 мг (12,5% от теории). $C_{27}H_{35}N_3O$ ($M = 417,6$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 418; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 418. Значение R_f : 0,51 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.22.

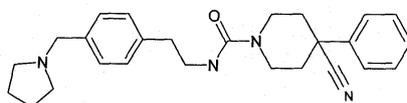


2.22.а. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфен)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-(4-хлорфенил)пиперазина (117 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 13,0 мг (6,1% от теории). $C_{24}H_{31}ClN_4O$ ($M = 427,0$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 427/429; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 427/429. Значение R_f : 0,42 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.23.

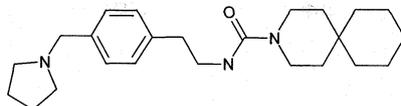


2.23.а. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-циано-4-фенилпиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-циано-4-фенилпиперидина (111 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 27,0 мг (13,0% от теории). $C_{26}H_{32}N_4O$ ($M = 416,6$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 417; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 417. Значение R_f : 0,46 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.24.

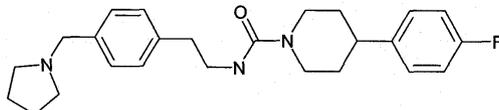


2.24.а. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 3-азаспиро[5.5]ундекана (76,7 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 24,0 мг (12,5% от теории). $C_{24}H_{37}N_3O$ ($M = 383,6$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 384; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 384. Значение R_f : 0,49 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.25.



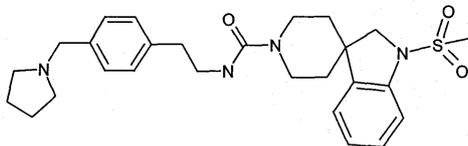
2.25.а. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоновой ки-

слоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-(4-фторфенил)пиперидина (108 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 32,0 мг (15,6% от теории). $C_{25}H_{32}FN_3O$ ($M = 409,6$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 410; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 410. Значение R_f : 0,50 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.26.

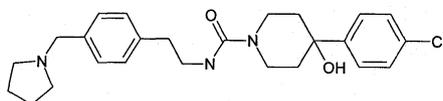


2.26.a. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 1,2-дигидро-1-(метилсульфонил)спиро[3H-индол-3,4'-пиперидин]-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 1,2-дигидро-1-(метилсульфонил)спиро[3H-индол-3,4'-пиперидина] (133,2 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 28,0 мг (11,3% от теории). $C_{27}H_{36}N_4O_3S$ ($M = 496,7$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 497; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 497. Значение R_f : 0,42 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.27.

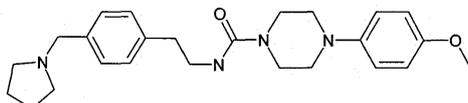


2.27.a. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидина (106 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 32,0 мг (14,5% от теории). $C_{25}H_{32}ClN_3O_2$ ($M = 442,0$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 442/444; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 442/444. Значение R_f : 0,44 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.28.

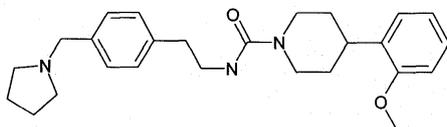


2.28.a. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-(4-метоксифенил)пиперазина (133 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 35,0 мг (16,6% от теории). $C_{25}H_{34}N_4O_2$ ($M = 422,6$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 423; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 423. Значение R_f : 0,47 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.29.

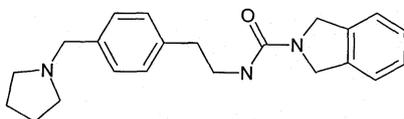


2.29.a. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-(2-метоксифенил)пиперидина (114 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 20,0 мг (9,5% от теории). $C_{26}H_{35}N_3O_2$ ($M = 421,6$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 422; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 422. Значение R_f : 0,55 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.30.

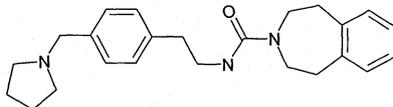


2.30.а. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 1,3-дигидроизоиндол-2-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 1,3-дигидроизоиндола (77,8 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 13,0 мг (7,4% от теории). $C_{22}H_{27}N_3O$ ($M = 349,48$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 350; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 350. Значение R_f : 0,30 (силикагель, дихлорметан/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.31.

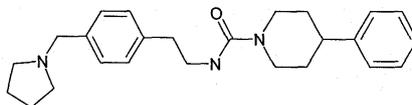


2.31.а. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 1,2,4,5-тетрагидробензо[d]азепин-3-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 1,2,4,5-тетрагидробензо[d]азепина (73,6 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 12,0 мг (6,4% от теории). $C_{24}H_{31}N_3O$ ($M = 377,534$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 378; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 378. Значение R_f : 0,33 (силикагель, дихлорметан/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.32.

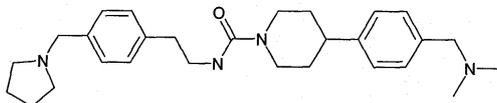


2.32.а. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-фенилпиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-фенилпиперидина (80,6 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 24,0 мг (12,3% от теории). $C_{25}H_{33}N_3O$ ($M = 391,561$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 392; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 392. Значение R_f : 0,35 (силикагель, дихлорметан/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.33. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-диметиламинометилфенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.



2.33.а. трет-Бутиловый эфир 4-(4-диметиламинометилфенил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты.

К раствору 81 г (0,38 моля) 4-бромдиметилбензиламина в 450 мл ТГФ при -65°C по каплям в течение 35 мин добавляют 236 мл (0,38 моля) $n\text{-BuLi}$ (1,6-молярного в гексане). После этого по каплям в течение 60 мин добавляют 75 г (0,38 моля) трет-бутилового эфира 4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты в 150 мл ТГФ таким образом, чтобы температура не превышала -60°C . Реакционный раствор перемешивают в течение 2 ч при -65°C , а затем в течение последующих 17 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь смешивают с 300 мл простого эфира, охлаждают до 5°C и образовавшийся осадок отделяют вакуум-фильтрацией. Этот осадок затем смешивают с 200 мл воды и 700 мл простого эфира и перемешивают в течение 10 мин. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют на роторном испарителе. Полученный продукт сушат в вакууме.

Выход: 45 г (35,7% от теории).

2.33.б. Диметил-[4-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)бензил]амин.

К раствору 45 г (0,14 моля) трет-бутилового эфира 4-(4-диметиламинометилфенил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты в 140 мл дихлорметана при -10°C по каплям добавляют 70 мл трифторуксусной кислоты. Затем раствор перемешивают в течение 1,5 ч при комнатной температуре, после чего охлаждают до -10°C и добавляют 30 мл конц. серной кислоты. По истечении получаса добавляют еще 10 мл серной кислоты. По истечении 1 ч растворитель удаляют на роторном испарителе и остаток сливают в 300 г льда. После этого значение pH устанавливают на 14 с помощью бн. раствора NaOH . Водную фазу насыщают карбонатом калия и дважды экстрагируют простым эфиром. Объединенные органические фазы досуха упаривают на роторном испарителе.

Выход: 25,2 г (86,9%).

2.33.в. Диметил(4-пиперидин-4-илбензил)амин.

К раствору 16 г (74 ммоль) диметил[4-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)бензил]амин в 200 мл метанола добавляют 6 г Pd/BaSO_4 . Раствор перемешивают в течение 1 ч в атмосфере водорода при комнатной температуре, после чего катализатор отфильтровывают и растворитель удаляют на роторном испарителе. Остаток растворяют в метаноле, добавляют метанольную соляную кислоту и затем до помутне-

ния смешивают с простым эфиром. После выдержки при -20°C образовавшийся гидрохлорид отделяют вакуум-фильтрацией.

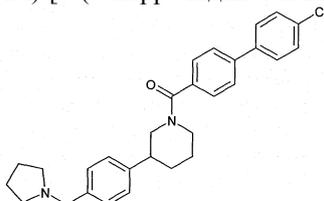
Выход: 16 г (84,9%).

2.33.г. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-диметиламинометилфенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-(4-диметиламинометилфенил)пиперидина (127 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 37,0 мг (16,5% от теории). $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}$ ($M = 448,657$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 449; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 449. Значение R_f : 0,37 (силикагель, дихлорметан/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.34. 4'-(Хлорбифенил-4-ил)-[3-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пиперидин-1-ил]метанон.



2.34.а. 1-(4-Бромбензил)пирролидин.

К раствору 13,1 мл (0,16 ммоль) пирролидина и 200 мл тетрагидрофурана медленно по каплям добавляют 20,0 г (0,080 моль) 4-бромбензилбромида в ТГФ таким образом, чтобы температура не превышала 20°C . После этого реакционный раствор оставляют перемешиваться на ночь, а затем после смешения со льдом подкисляют концентрированной соляной кислотой. После экстракции простым эфиром водную фазу подщелачивают раствором едкого натра и насыщают карбонатом калия. После экстракции простым эфиром органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют на роторном испарителе.

Выход: 18,1 г (94,2% от теории). $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}$ ($M = 240,145$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 240/242; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 240/242.

Значение R_f : 0,19 (силикагель, петролейный эфир/этилацетат в соотношении 8:2).

2.34.б. 3-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)пиридин.

1,11 г (4,64 ммоль) 1-(4-бромбензил)пирролидина растворяют в 10 мл диоксана и 5 мл 2-молярного раствора карбоната натрия. Затем последовательно добавляют 570 мг (4,64 ммоль) пиридин-3-бороновой кислоты и 270 мг (0,23 ммоль) тетракис(трифенилфосфин)палладия и реакционную смесь в течение 6 ч кипятят с обратным холодильником. Далее реакционный раствор подвергают вакуум-фильтрации через стекловолокнистый фильтр. Фильтрат несколько раз экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют на роторном испарителе. В последующем продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 8:2:0,1).

Выход: 500 мг (45,2% от теории). $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2$ ($M = 238,335$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 239; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 239.

2.34.в. 3-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)пиперидин.

К раствору 500 мг (2,10 ммоль) 3-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пиридина в 10 мл этанола добавляют 4 мл 1-молярной соляной кислоты и 200 мг оксида платины. Далее реакционную смесь в течение 4,5 ч перемешивают при комнатной температуре и давлении водорода 3 бара. После отделения катализатора растворитель удаляют на роторном испарителе, в ходе чего продукт выпадает в осадок в виде гидрохлорида.

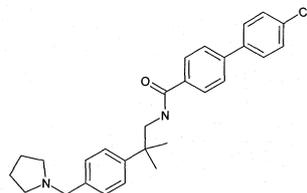
Выход: 600 мг (100% от теории). $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\cdot\text{HCl}$ ($M = 280,844$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 245; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 245.

2.34.г. (4'-Хлорбифенил-4-ил)-[3-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пиперидин-1-ил]метанон.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты (183 мг, 0,78 ммоль) и 3-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пиперидина (200 мг, 0,71 ммоль).

Выход: 20,0 мг (6,1% от теории). $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 459,036$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 459/461; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 459/461. Значение R_f : 0,58 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.35. [2-Метил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.35.а. 2-Метил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропионитрил.

К раствору 2,0 г (10,0 ммоль) (4-пирролидин-1-илметилфенил)ацетонитрила (см. пример 1.1.ж) в 50 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре добавляют 3,4 г (30 ммоль) трет-бутоксид калия. Затем реакционный раствор кратковременно перемешивают, смешивают с 1,9 мл (30 ммоль) метилиодида, перемешивают еще в течение 2 ч при комнатной температуре и затем досуха упаривают на роторном испарителе. Остаток распределяют между водой и этилацетатом, органическую фазу промывают водой и сушат над сульфатом магния. После этого растворитель отгоняют на роторном испарителе и сырой продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 1,4 г (61,3% от теории). $C_{15}H_{20}N_2$ ($M = 228,340$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 229; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 229. Значение R_f : 0,40 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

2.35.б. 2-Метил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропиламин.

К раствору 1,4 г (6,13 ммоль) 2-метил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропионитрила в 20 мл метанольного раствора аммиака добавляют 150 мг никеля Ренея. После этого реакционную смесь в течение ночи перемешивают при 50°C в атмосфере водорода при его давлении 5 бар. После отфильтровывания катализатора растворитель удаляют на роторном испарителе.

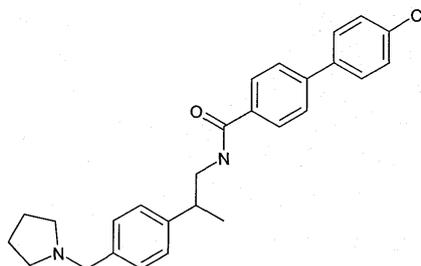
Выход: 1,4 г (98,3% от теории). $C_{15}H_{24}N_2$ ($M = 232,372$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 233; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 233. Значение R_f : 0,30 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

2.35.в. [2-Метил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты (233 мг, 1,0 ммоль) и 2-метил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропиламина (232 мг, 1,0 ммоль).

Выход: 400 мг (89,5% от теории). $C_{28}H_{31}ClN_2O$ ($M = 447,025$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 447/449; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 447/449. Значение R_f : 0,35 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.36. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)пропил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.36.а. 2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)пропионитрил.

К раствору 2,0 г (10,0 ммоль) (4-пирролидин-1-илметилфенил)ацетонитрила (см. пример 1.1.ж) в 50 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре добавляют 1,12 г (10 ммоль) трет-бутилата калия. Затем реакционный раствор перемешивают в течение 30 мин, после чего смешивают с 0,63 мл (10 ммоль) метилиодида. Далее реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°C и затем досуха упаривают на роторном испарителе. Остаток распределяют между водой и этилацетатом, органическую фазу дважды промывают водой и сушат над сульфатом магния. Растворитель отгоняют на роторном испарителе и сырой продукт, который содержит около 20% диметилированного соединения, без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 0,5 г (23,3% от теории). $C_{14}H_{18}N_2$ ($M = 214,313$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 215; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 215. Значение R_f : 0,40 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

2.36.б. 2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)пропиламин.

К раствору 400 мг (1,87 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропионитрила в 20 мл метанольного раствора аммиака добавляют 100 мг никеля Ренея. Затем реакционную смесь в течение ночи перемешивают при 50°C в атмосфере водорода при его давлении 5 бар. После отфильтровывания катализатора растворитель удаляют на роторном испарителе. Амин, который содержит около 20% диметилированного соединения, без дополнительной очистки используют в последующей реакции.

Выход: 0,4 г (98,6% от теории). $C_{15}H_{22}N_2$ ($M = 218,345$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 219; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 219. Значение R_f : 0,30 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

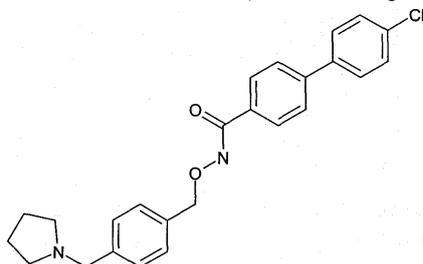
2.36.в. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)пропил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты (233 мг, 1,0 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропиламина (218 мг, 1,0

ммоль).

Выход: 10 мг (2,3% от теории). $C_{28}H_{31}ClN_2O$ ($M = 447,025$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 447/449; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 447/449. Значение R_f : 0,35 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.37. (4-Пирролидин-1-илметилбензилокси)амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.37.а. 2-(4-Пирролидин-1-илметилбензилокси)изоиндол-1,3-дион.

К раствору 13,2 г (50 ммоль) α, α' -дибром-п-ксилола в 125 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавляют смесь из 8,2 г (50 ммоль) N-гидроксифталимида и 8,7 мл (50 ммоль) основания Хюнига в 125 мл ацетонитрила. Реакционный раствор перемешивают в течение 10 мин, после чего добавляют 4,1 мл (50 ммоль) пирролидина и перемешивают в течение последующего часа. После фильтрации маточный раствор досуха концентрируют на роторном испарителе. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь этилацетат/метанол/аммиак). Полученное вещество после его очистки сразу же используют в последующей реакции.

Выход: 1,0 г (5,9% от теории). Значение R_f : 0,60 (алокс, этилацетат/петролейный эфир в соотношении 1:1).

2.37.б. O-(4-Пирролидин-1-илметилбензил)гидроксиамин.

К раствору 1,0 г (2,97 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилбензилокси)изоиндол-1,3-диона в 50 мл толуола добавляют 50 мл 40%-ного раствора метиламина в воде и смесь перемешивают в течение 2,5 дней при комнатной температуре. После отделения органической фазы водную фазу дважды экстрагируют трет-бутилметиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывают водой и сушат над сульфатом магния. После этого растворитель удаляют на роторном испарителе и полученный продукт без очистки используют в последующей реакции.

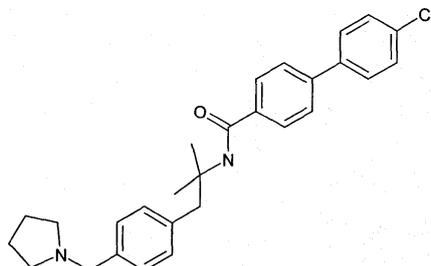
Выход: 260 мг (42,4% от теории). $C_{12}H_{18}N_2O$ ($M = 206,290$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 207; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 207.

2.37.в. (4-Пирролидин-1-илметилбензилокси)амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты (116 мг, 0,5 ммоль) и O-(4-пирролидин-1-илметилбензил)гидроксиамина (103 мг, 0,5 ммоль).

Выход: 10,0 мг (4,8% от теории). $C_{20}H_{25}ClN_2O_2$ ($M = 420,943$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 421/423; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 421/423. Значение R_f : 0,38 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.38. [1,1-Диметил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.38.а. Этиловый эфир (4-пирролидин-1-илметилфенил)уксусной кислоты.

3,0 г (15 ммоль) (4-пирролидин-1-илметилфенил)ацетонитрила (см. пример 1.1.ж) растворяют в этанольном растворе соляной кислоты (насыщенном) и в течение 4 ч нагревают с обратным холодильником. После этого растворитель удаляют на роторном испарителе и остаток растворяют в разбавленном растворе $NaHCO_3$ и трет-бутилметиловым эфире. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, отделяют вакуум-фильтрацией через активированный уголь и затем растворитель удаляют на роторном испарителе.

Выход: 3,4 г (91,6% от теории). $C_{15}H_{21}NO_2$ ($M = 247,340$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 248; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 248. Значение R_f : 0,25 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

2.38.б. 2-Метил-1-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропан-2-ол.

К 13,3 мл (40 ммоль) 3,0-молярного раствора метилмагнийхлорида в тетрагидрофуране при комнатной температуре по каплям добавляют 3,4 г (13,8 ммоль) этилового эфира (4-пирролидин-1-илметилфенил)уксусной кислоты в 20 мл тетрагидрофурана. При этом температура повышается до 40°C. Реакционную смесь перемешивают в течение часа, после чего сливают в 100 мл раствора хлорида аммония. Водную фазу несколько раз экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором поваренной соли и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют на ротаторном испарителе и остаток очищают колоночной хроматографией на алоксе (активность 2-3) (элюент: смесь циклогексан/этилацетат в соотношении 4:1).

Выход: 800 мг (24,9% от теории). $C_{15}H_{23}NO$ ($M = 233,357$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 234; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 234. Значение R_f : 0,50 (алокс, петролейный эфир/этилацетат в соотношении 6:4).

2.38.в. N-[1,1-Диметил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]формамид.

К раствору 250 мг (5,0 ммоль) цианида натрия в 2 мл ледяной уксусной кислоты по каплям добавляют смесь из 2 мл серной кислоты и 1 мл ледяной уксусной кислоты таким образом, чтобы температура реакционной смеси не превышала 20°C. После этого по каплям добавляют 800 мг (3,43 ммоль) 2-метил-1-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропан-2-ола в 2 мл ледяной уксусной кислоты. При этом температуру поддерживают ниже 20°C. После этого реакционный раствор перемешивают в течение часа при комнатной температуре, а затем сливают на лед и нейтрализуют раствором карбоната натрия. Водную фазу экстрагируют простым эфиром и органическую фазу сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют на ротаторном испарителе и продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 520 мг (58,2% от теории). $C_{16}H_{24}N_2O$ ($M = 260,382$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 261; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 261.

2.38.г. 1,1-Диметил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламин.

К раствору 520 мг (2 ммоль) N-[1,1-диметил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]формамида в 10 мл этанола добавляют 25 мл конц. соляной кислоты и в течение ночи нагревают с обратным холодильником. После охлаждения реакционный раствор подщелачивают 25%-ным водным раствором едкого натра и водную фазу несколько раз экстрагируют трет-бутилметиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом магния и фильтруют через активированный уголь. В завершение растворитель удаляют на ротаторном испарителе.

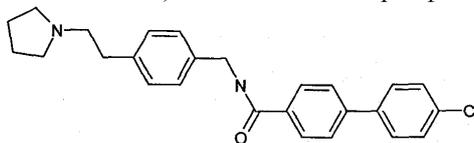
Выход: 380 мг (81,8% от теории). $C_{15}H_{24}N_2$ ($M = 232,372$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 233; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 233. Значение R_f : 0,10 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

2.38.д. [1,1-Диметил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты (116 мг, 0,5 ммоль) и 1,1-диметил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (116 мг, 0,5 ммоль).

Выход: 73,0 мг (32,7% от теории). $C_{28}H_{31}ClN_2O_2$ ($M = 447,025$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 447/449; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 447/449. Значение R_f : 0,48 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.39. 4-(2-Пирролидин-1-илэтил)бензиламид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.39.а. 4-(2-Пирролидин-1-илэтил)бензонитрил.

К раствору 500 мг (2,74 ммоль) 4-(2-аминоэтил)бензонитрила в 50 мл ацетонитрила последовательно добавляют 91 мг (0,56 ммоль) иодида калия, 453 мг (3,28 ммоль) карбоната калия и 0,33 мл (2,74 ммоль) 1,4-дибромбутана.

Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при 78°C. После этого дополнительно добавляют 0,08 мл (0,66 ммоль) 1,4-дибромбутана и реакционную смесь оставляют перемешиваться на ночь при 78°C. После фильтрации фильтрат упаривают досуха. В последующем продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол в соотношении 8:2).

Выход: 183,0 мг (33,4% от теории). $C_{13}H_{16}N_2$ ($M = 200,286$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 201; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 201.

2.39.б. 4-(2-Пирролидин-1-илэтил)бензиламин.

К раствору 183 мг (0,91 ммоль) 4-(2-пирролидин-1-илэтил)бензонитрила в 20 мл этанольного раствора аммиака добавляют 75 мг никеля Ренея. После этого реакционный раствор оставляют перемешиваться на ночь при 50°C и давлении водорода 3 бара. Затем дополнительно добавляют 75 мг никеля Ренея и смесь перемешивают еще в течение последующих 6 ч при 50°C и давлении водорода 3 бара. Далее

катализатор отфильтровывают и растворитель удаляют на роторном испарителе. Сырой продукт можно без дополнительной очистки использовать в последующей реакции.

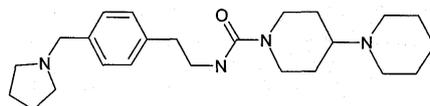
Выход: 114,0 мг (61,0% от теории). $C_{13}H_{20}N_2$ ($M = 204,318$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 205; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 205.

2.39.в. 4-(2-Пирролидин-1-илэтил)бензиламид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты (130 мг, 0,56 ммоль) и 4-(2-пирролидин-1-илэтил)бензиламина (114 мг, 0,56 ммоль).

Выход: 75,0 мг (32,1% от теории). $C_{26}H_{27}ClN_2O$ ($M = 418,971$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 419/421; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 419/421. Значение R_f : 0,38 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.40.

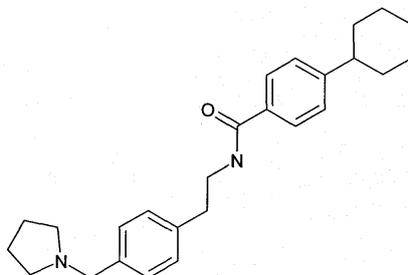


2.40.а. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид [1,4]биперидинил-1'-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-пиперидинопиперидина (84,1 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 3,0 мг (1,5% от теории). $C_{24}H_{38}N_4O$ ($M = 398,597$). Рассч.: молекулярный пик $(0,5M+H)^+$: 200; обнаруж.: молекулярный пик $(0,5M+H)^+$: 200. Время удерживания при ЖХВД: 1,59 мин (метод А).

Пример 2.41.

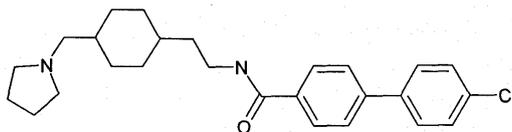


2.41.а. 4-Циклогексил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 4-циклогексилбензойной кислоты (102 мг, 0,50 ммоль) и 4-(2-пирролидин-1-илэтил)бензиламина (102 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 2,0 мг (1,0% от теории). $C_{26}H_{34}N_2O$ ($M = 390,574$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 391; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 391. Значение R_f : 0,38 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.42. [2-(4-Пирролидин-1-илметилциклогексил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.42.а. 2-(4-Пирролидин-1-илметилциклогексил)этиламин.

К раствору 500 мг (2,45 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (см. пример 1.1.3) в 10 мл метанола добавляют 1,52 мл конц. соляной кислоты и 300 мг оксида платины. Далее реакцию смесь перемешивают в течение 50 ч при 50°C и давлении водорода 5 бар. После отделения катализатора растворитель удаляют на роторном испарителе. В последующем продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 8:2:0,2).

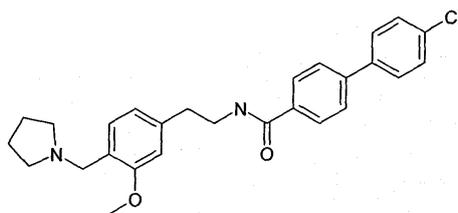
Выход: 130 мг (25,3% от теории). $C_{13}H_{26}N_2$ ($M = 210,366$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 211; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 211. Значение R_f : 0,14 (силикагель, дихлорметан/метанол/ NH_3 в соотношении 8:2:0,2).

2.42.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилциклогексил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты (116 мг, 0,50 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилциклогексил)этиламина (105 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 53,0 мг (24,9% от теории). $C_{26}H_{33}ClN_2O$ ($M = 425,019$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 425/427; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 425/427. Значение R_f : 0,16 (силикагель, этилацетат/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.43. [2-(3-Метокси-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.43.а. 4-Цианометил-2-метоксибензойная кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.г из метилового эфира 4-цианометил-2-метоксибензойной кислоты.

Выход: 6,5 г (69,8% от теории). $C_{10}H_9NO_3$ ($M = 191,18$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 192; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 192. Значение R_f : 0,64 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 10:1).

2.43.б. (4-Гидроксиметил-3-метоксифенил)ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.д из 4-цианометил-2-метоксибензойной кислоты.

Выход: 4,81 г (81% от теории). $C_{10}H_{11}NO_2$ ($M = 177,20$). Рассч.: молекулярный пик (M) : 177; обнаруж.: молекулярный пик $(M)^+$: 177.

2.43.в. (4-Бромметил-3-метоксифенил)ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.е из (4-гидроксиметил-3-метоксифенил)ацетонитрила.

Выход: 4,2 г (64,6% от теории). $C_{10}H_{10}BrNO$ ($M = 240,10$). Рассч.: молекулярный пик $(M)^+$: 239/241; обнаруж.: молекулярный пик $(M)^+$: 239/241. Значение R_f : 0,84 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 50:1).

2.43.г. (3-Метокси-4-пирролидин-1-илметилфенил)ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.ж из (4-бромметил-3-метоксифенил)ацетонитрила и пиперидина.

Выход: 0,95 г (24,2% от теории). $C_{14}H_{18}N_2O$ ($M = 230,31$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 231; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 231.

2.43.д. (3-Метокси-4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламин.

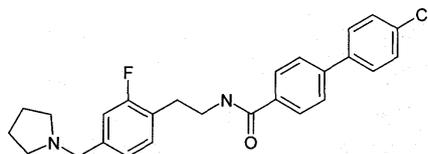
Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.з из (3-метокси-4-пирролидин-1-илметилфенил)ацетонитрила. Сырой продукт без очистки сразу же используют в последующей реакции.

2.43.е. [2-(3-Метокси-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(3-метокси-4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,5 г (86,2% от теории). Температура плавления: 162-163°C. $C_{27}H_{29}ClN_2O_2$ ($M = 448,99$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 449/451; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 449/451. Значение R_f : 0,85 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 5:1:0,1).

Пример 2.44. [2-(2-Фтор-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.44.а. (Е)-3-(4-Циано-2-фторфенил)акриловая кислота.

К раствору 20,0 г (100 ммоль) 4-бром-3-фторбензонитрила в 200 мл ДМФ добавляют 2,75 г (10 ммоль) ацетата палладия и 7,0 г (25 ммоль) три-о-толилфосфана. Затем добавляют 50 мл триэтиламина и 30 мл (30 ммоль) этилового эфира акриловой кислоты. Далее реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 100°C, а затем после охлаждения разбавляют 400 мл дихлорметана и дважды промывают водой. После этого растворитель удаляют на роторном испарителе и остаток при нагревании растворяют в 250 мл метанола. Не растворившиеся компоненты удаляют путем вакуум-фильтрации через диатомовую землю и фильтрат концентрируют на роторном испарителе до половины объема. После повторной фильтрации смешивают с 150 мл ТГФ, 100 мл MeOH и 43 мл 2н. NaOH и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем растворитель удаляют на роторном испарителе и остаток смешивают с 100 мл воды. После экстракции простым эфиром водную фазу подкисляют конц. соляной кислотой. Выпавшие в осадок кристаллы растворяют в 300 мл теплого этилацетата и отделяют водную фазу. Затем отгоняют этилацетат и полученные кристаллы взмучивают в простом эфире и отделяют вакуум-фильтрацией.

Выход: 11,5 г (60,2% от теории). Температура плавления: 214-218°C.

2.44.б 3-(4-Циано-2-фторфенил)пропионовая кислота.

Раствор 11,5 г (60 ммоль) (E)-3-(4-циано-2-фторфенил)акриловой кислоты в 200 мл воды смешивают с 4,0 г 5%-ного Pd/C и 24,4 г карбоната калия. Далее смесь в течение 6 ч встряхивают в автоклаве при комнатной температуре и нормальном давлении водорода. После отделения катализатора вакуум-фильтрацией маточный раствор подкисляют конц. соляной кислотой. Выпавшие в осадок кристаллы растворяют в 250 мл теплого этилацетата, сушат и отгоняют этилацетат. Полученные кристаллы размешивают с простым эфиром/гексаном и отделяют вакуум-фильтрацией.

Выход: 900 мг (98,0% от теории). Температура плавления: 102-106°C.

2.44.в. трет-Бутиловый эфир [2-(4-циано-2-фторфенил)этил]карбаминовой кислоты.

К раствору 500 мг (2,6 ммоль) 3-(4-циано-2-фторфенил)пропионовой кислоты в 5 мл трет-бутанола добавляют 1,25 мл триэтиламина и 0,61 мл (2,8 ммоль) дифенилфосфорилазида. Далее реакционную смесь в течение ночи кипятят с обратным холодильником, после чего растворитель удаляют на роторном испарителе. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол в соотношении 9:1).

Выход: 138 мг (20,2% от теории). $C_{14}H_{17}FN_2O_2$ (M = 264,302). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 265; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 265.

2.44.г. трет-Бутиловый эфир [2-(4-аминометил-2-фторфенил)этил]карбаминовой кислоты.

Раствор 138 мг (0,52 ммоль) трет-бутилового эфира [2-(4-циано-2-фторфенил)этил] карбаминовой кислоты в 15 мл этанольного раствора аммиака смешивают с 75 мг никеля Ренея и смесь в течение ночи встряхивают в автоклаве при 50°C и давлении водорода 3 бара. После отделения катализатора вакуум-фильтрацией растворитель удаляют на роторном испарителе.

Выход: 137 мг (97,8% от теории). $C_{14}H_{21}FN_2O_2$ (M = 268,334). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 269; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 269.

2.44.д. трет-Бутиловый эфир [2-(2-фтор-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]карбаминовой кислоты.

К раствору 300 мг (1,12 ммоль) трет-бутилового эфира [2-(4-аминометил-2-фторфенил)этил]карбаминовой кислоты в 15 мл ацетонитрила последовательно добавляют 42 мг (0,25 ммоль) иодида калия, 180 мг (1,30 ммоль) карбоната калия и 0,13 мл (1,11 ммоль) 1,4-дибромбутана. Далее реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при 78°C. После этого дополнительно добавляют 0,08 мл (0,66 ммоль) 1,4-дибромбутана и реакционную смесь оставляют на ночь перемешиваться при 78°C. После этого растворитель удаляют на роторном испарителе и продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 320 мг (88,8% от теории). $C_{18}H_{27}FN_2O_2$ (M = 322,426). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 323; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 323.

2.44.е. 2-(2-Фтор-4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламин.

К раствору 232 мг (0,72 ммоль) трет-бутилового эфира [2-(2-фтор-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]карбаминовой кислоты в 5 мл дихлорметана добавляют 1,5 мл трифторуксусной кислоты. Далее реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После этого растворитель удаляют на роторном испарителе и сырой продукт без очистки используют в последующей реакции.

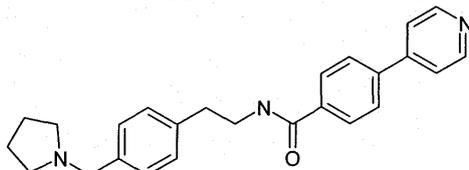
Выход: 160 мг (100% от теории). $C_{13}H_{19}FN_2$ (M = 222,308). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 223; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 223.

2.44.ж. [2-(2-Фтор-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(2-фтор-4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (160 мг, 0,72 ммоль) и 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты (168 мг, 0,72 ммоль).

Выход: 49 мг (15,6% от теории). $C_{26}H_{26}ClFN_2O$ (M = 436,961). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 437/439; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 437/439. Время удерживания при ЖХВД: 6,6 мин (метод А).

Пример 2.45. 4-Пиридин-4-ил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид



2.45.а. Метилловый эфир 4-пиридин-4-илбензойной кислоты.

3,0 г (15 ммоль) 4-бромпиридина растворяют в 50 мл диоксана и 15 мл 2-молярного раствора карбоната натрия. Далее последовательно добавляют 2,7 г (15 ммоль) 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты и 1,73 г (2 ммоль) тетракис(трифенилфосфин)палладия и реакционную смесь в течение 6 ч кипятят с обратным холодильником. Затем горячий реакционный раствор подвергают вакуум-фильтрации через стекловолоконный фильтр. После этого растворитель удаляют на роторном испарителе и продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол в соотношении 9:1).

Выход: 845 мг (26,4% от теории). $C_{13}H_{11}NO_2$ ($M = 213,238$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 214; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 214. Время удерживания при ЖХВД: 4,1 мин (метод А).

2.45.б. 4-Пиридин-4-илбензойная кислота.

К раствору 150 мг (0,70 ммоль) метилового эфира 4-пиридин-4-илбензойной кислоты в 10 мл этанола добавляют 0,37 мл (0,74 ммоль) 2н. NaOH. Затем реакционный раствор в течение 2 ч перемешивают при 60°C, после чего значение pH устанавливают на 6-7 с помощью 1н. HCl. Образовавшийся осадок после фильтрации сушат в течение ночи в высоком вакууме.

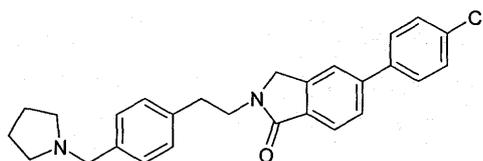
Выход: 84 мг (60,0% от теории). $C_{12}H_9NO_2$ ($M = 199,211$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 200; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 200. Время удерживания при ЖХВД: 2,5 мин (метод А).

2.45.в. 4-Пиридин-4-ил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (86 мг, 0,42 ммоль) и 4-пиридин-4-илбензойной кислоты (84 мг, 0,42 ммоль).

Выход: 65 мг (40,0% от теории). $C_{25}H_{27}N_3O$ ($M = 385,513$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 386; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 386. Время удерживания при ЖХВД: 4,7 мин (Stable Bond C18, 3,5 мкм, вода/ацетонитрил/муравьиная кислота в соотношении 91:9:0,01).

Пример 2.46. 5-(4-Хлорфенил)-2-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он.



2.46.а. Этиловый эфир 4-бром-2-метилбензойной кислоты.

Раствор 5,0 г (23,3 ммоль) 4-бром-2-метилбензойной кислоты в 50 мл этанольной соляной кислоты перемешивают в течение 8 ч при 45°C. Затем реакционный раствор охлаждают в течение ночи до комнатной температуры, после чего растворитель удаляют на роторном испарителе. Остаток растворяют в простом эфире, фильтруют и растворитель удаляют на роторном испарителе. Остаток без очистки используют в последующей реакции.

Значение R_f : 0,88 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 95:5).

2.46.б. Этиловый эфир 4'-хлор-3-метилбифенил-4-карбоновой кислоты.

1,66 г (6,83 ммоль) этилового эфира 4-бром-2-метилбензойной кислоты растворяют в 70 мл диоксана и 7 мл 2-молярного раствора карбоната натрия. Далее последовательно добавляют 1,07 г (6,83 ммоль) 4-хлорфенилбороновой кислоты и 0,40 г (0,34 ммоль) тетраакс(трифенилфосфин)палладия, после чего реакционную смесь в течение 6 ч кипятят с обратным холодильником, а затем перемешивают в течение последующих 60 ч при комнатной температуре. После этого горячий реакционный раствор подвергают вакуум-фильтрации через стекловолокнистый фильтр. Растворитель удаляют на роторном испарителе.

Остаток смешивают с водой и водную фазу экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют на роторном испарителе. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат в соотношении 8:2).

Выход: 1,3 г (69,3% от теории). $C_{16}H_{15}ClO_2$ ($M = 274,750$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 275/277; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 275/277. Значение R_f : 0,67 (силикагель, петролейный эфир/этилацетат в соотношении 8:2).

2.46.в. Этиловый эфир 3-бромметил-4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К раствору 1,3 г (4,73 ммоль) этилового эфира 4'-хлор-3-метилбифенил-4-карбоновой кислоты и 0,84 г (4,73 ммоль) N-бромсукцинимид в 10 мл четыреххлористого углерода добавляют 78 мг (0,47 ммоль) 2,2'-азобис(изобутиронитрила). Затем реакционную смесь в течение ночи кипятят с обратным холодильником. После фильтрации растворитель концентрируют на роторном испарителе. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат в соотношении 8:2).

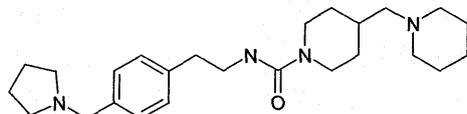
Выход: 1,6 г (62,1% от теории). $C_{16}H_{14}BrClO_2$ ($M = 353,646$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 353/355/357; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 353/355/357. Значение R_f : 0,57 (силикагель, петролейный эфир/этилацетат в соотношении 8:2).

2.46.г. 5-(4-Хлорфенил)-2-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он.

К суспензии 800 мг (1,47 ммоль) этилового эфира 3-бромметил-4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 508 мг (3,68 ммоль) карбоната калия в 7,5 мл ацетонитрила при комнатной температуре медленно по каплям добавляют 375 мг (1,47 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина. Далее реакционную смесь в течение 5 ч кипятят с обратным холодильником. После удаления растворителя на роторном испарителе остаток растворяют в воде и этилацетате. Водную фазу экстрагируют этилацетатом и объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния. После удаления растворителя на роторном испарителе остаток растворяют в ДМФ и очищают с помощью ЖХВД (Stable Bond C18, 3,5 мкм, вода/ацетонитрил/муравьиная кислота в соотношении, изменяющемся от 9:1:0,01 до 1:9:0,01 в течение 9 мин).

Выход: 82 мг (12,9% от теории). $C_{27}H_{27}ClN_2O_2$ (M = 430,982). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 431/433; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 431/433. Время удерживания при ЖХВД: 6,13 мин (метод А).

Пример 2.47. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-пиперидин-1-илметилпиперидин-1-карбоновой кислоты.



2.47.а. 4-Пиперидин-1-илметилпиперидин.

К раствору 100 г (0,61 моля) 4-хлорметилпиперидина в 600 мл сухого метанола по каплям добавляют 242 мл пиперидина (2,44 моля) и реакционную смесь в течение часа перемешивают при 50°C. После этого растворитель удаляют на роторном испарителе. Остаток подщелачивают 40%-ным раствором едкого натра и водную фазу экстрагируют простым эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и после фильтрации через активированный уголь растворитель удаляют на роторном испарителе. Сырой продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 106 г (98% от теории).

2.47.б. 4-Пиперидин-1-илметилпиперидин.

Раствор 106 г (0,6 моля) 4-пиперидин-1-илметилпиперидина в 1,0 л ледяной уксусной кислоты смешивают с 7 г диоксида платины и встряхивают в автоклаве при комнатной температуре и давлении водорода 3 бара. После отделения катализатора вакуум-фильтрацией растворитель удаляют на роторном испарителе. Сырой продукт без очистки используют в последующей реакции.

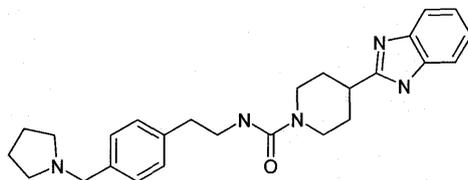
Выход: 48 г (43,9% от теории).

2.47.в. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-пиперидин-1-илметилпиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 4-пиперидин-1-илметилпиперидина (182 мг, 1,00 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (204 мг, 1,00 ммоль).

Выход: 160,0 мг (38,8% от теории). $C_{25}H_{40}N_4O$ (M = 412,624). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 413; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 413. Время удерживания при ЖХВД: 1,75 мин (Stable Bond C18, 3,5 мкм, вода/ацетонитрил/муравьиная кислота в соотношении, изменяющемся от 9:1:0,01 до 4:6:0,01 в течение 8 мин).

Пример 2.48.



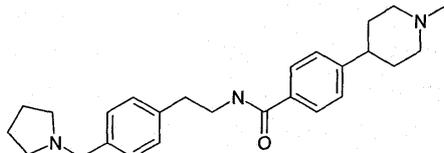
2.48.а. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(1H-бензоимидазол-2-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой II из 2-пиперидин-4-ил-1H-бензоимидазола (164 мг, 1,00 ммоль) и 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (204 мг, 1,00 ммоль).

Выход: 80,0 мг (18,5% от теории). $C_{26}H_{33}N_5O$ (M = 431,586). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 432; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 432.

Время удерживания при ЖХВД: 2,80 мин (Stable Bond C18, 3,5 мкм, вода/ацетонитрил/муравьиная кислота в соотношении, изменяющемся от 9:1:0,01 до 4:6:0,01 в течение 8 мин).

Пример 2.49. 4-(1-Метилпиперидин-4-ил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



2.49.а. Метилвый эфир 4-пиперидин-4-илбензойной кислоты.

К раствору 695 мг (3,26 ммоль) метилового эфира 4-пиперидин-4-илбензойной кислоты (см. пример 2.45.а) в 10 мл этанола добавляют 4,0 мл 1-молярной соляной кислоты и 200 мг оксида платины. Далее реакционную смесь в течение 2 ч перемешивают при комнатной температуре и давлении водорода 3 бара. После повторного добавления 300 мг оксида платины и 6,0 мл 1-молярной соляной кислоты смесь перемешивают еще в течение последующих 16 ч при комнатной температуре и давлении водорода 3 бара. После отделения катализатора растворитель удаляют на роторном испарителе. Сырой продукт без

очистки используют в последующей реакции.

Выход: 589 мг (82,4% от теории). $C_{13}H_{17}NO_2$ ($M = 219,286$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 220; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 220. Время удерживания при ЖХВД: 3,5 мин (метод А).

2.49.б. Метилловый эфир 4-(1-метилпиперидин-4-ил)бензойной кислоты.

К раствору 429 мг (1,96 ммоль) метилового эфира 4-пиперидин-4-илбензойной кислоты в 10 мл ДМФ в атмосфере азота при 0°C порциями добавляют 48 мг (2,00 ммоль) гидроксида натрия. Далее реакционную смесь в течение 1 ч перемешивают при комнатной температуре. После этого по каплям добавляют 0,13 мл (2,10 ммоль) метилиодида и раствор в течение двух часов перемешивают при комнатной температуре. Затем реакционный раствор смешивают с водой, водную фазу экстрагируют этилацетатом, объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют на роторном испарителе. Продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель; дихлорметан/метанол в соотношении 8:2).

Выход: 70 мг (15,3% от теории). $C_{14}H_{19}NO_2$ ($M = 233,313$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 234; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 234. Время удерживания при ЖХВД: 2,7 мин (метод А).

2.49.в. 4-(1-Метилпиперидин-4-ил)бензойная кислота.

К раствору 70 мг (0,30 ммоль) метилового эфира 4-(1-метилпиперидин-4-ил)бензойной кислоты в 10 мл этанола добавляют 0,37 мл (0,74 ммоль) 2н. NaOH. Далее реакционный раствор перемешивают в течение 2 ч при 60°C, после чего значение pH устанавливают на 6-7 с помощью 1н. HCl. Образовавшийся осадок после фильтрации сушат в высоком вакууме в течение ночи.

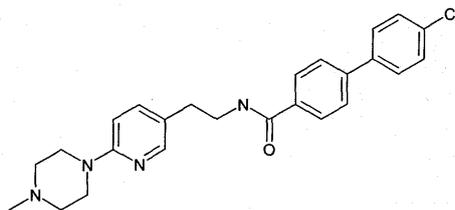
Выход: 50 мг (76,0% от теории). $C_{13}H_{17}NO_2$ ($M = 219,286$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 220; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 220. Время удерживания при ЖХВД: 1,5 мин (метод А).

2.49.г. 4-(1-Метилпиперидин-4-ил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (47 мг, 0,23 ммоль) и 4-(1-метилпиперидин-4-ил)бензойной кислоты (50 мг, 0,23 ммоль).

Выход: 22 мг (23,8% от теории). $C_{26}H_{35}N_3O$ ($M = 405,588$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 406; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 406. Время удерживания при ЖХВД: 2,4 мин (метод А).

Пример 2.50.

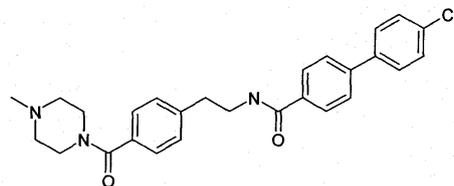


2.50.а. {2-[6-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1 и из 2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этиламина и 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,94 г (96% от теории). Температура плавления: 211-213°C. $C_{25}H_{27}ClN_4O$ ($M = 434,97$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 435/437; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 435/437.

Пример 2.51. {2-[4-(4-Метилпиперазин-1-карбонил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.51.а. [4-(4-Метилпиперазин-1-карбонил)фенил]ацетонитрил.

Раствор 2 г (12,41 ммоль) 4-цианометилбензойной кислоты, 1,25 г (12,5 ммоль) N-метилпиперазина, 4,01 г (12,5 ммоль) ТБТУ и 3,48 мл (25 ммоль) триэтиламина в 40 мл ДМФ перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. После этого реакционную смесь слегка концентрируют и смешивают с водой. Эту смесь экстрагируют этилацетатом и растворитель отгоняют на роторном испарителе. Водную фазу также концентрируют и объединяют с остатком, полученным при концентрировании органической фазы.

Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: смесь дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 30:1:0,1).

Выход: 2,6 г (86% от теории). $C_{14}H_{17}N_3O$ ($M = 243,31$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 244; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 244. Значение R_f : 0,35 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 20:1:0,1).

2.51.б. [4-(2-Аминоэтил)фенил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон.

Указанное соединение получают аналогично примеру 1.1.и из [4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]ацетонитрила.

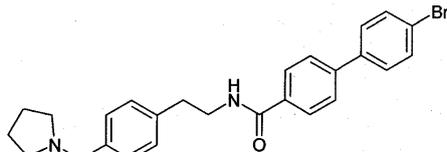
Выход: 2,9 г (90% от теории). $C_{14}H_{21}N_3O \cdot HCl$ ($M = 283,80$). Значение R_f : 0,25 (силикагель, дихлорметан/этанол/аммиак в соотношении 10:1:0,1).

2.51.в. {2-[4-(4-Метилпиперазин-1-карбонил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из [4-(2-аминоэтил)фенил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанона и 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 0,18 г (48,4% от теории). Температура плавления: 217-218°C. $C_{27}H_{28}ClN_3O_2$ ($M = 461,99$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 462/464; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 462/464. Значение R_f : 0,25 (силикагель, дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,1).

Пример 2.52. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.52.а. Метилвый эфир 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты/

0,54 г (2,5 ммоль) метилового эфира 4-бромбензойной кислоты растворяют в 10 мл диоксана и 2,5 мл 2-молярного раствора карбоната натрия. Далее последовательно добавляют 0,6 г (3 ммоль) 4-бромфенилбороновой кислоты и 0,12 г (0,1 ммоль) тетракис(трифенилфосфин)палладия и реакционную смесь в течение 5 ч кипятят с обратным холодильником. Затем реакционную смесь смешивают с водой и EtOAc, фильтруют и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют EtOAc и объединенные органические фазы сушат над $MgSO_4$. После удаления осушителя и растворителя остаток растирают с ацетонитрилом, отделяют вакуум-фильтрацией и сушат на воздухе.

Выход: 100 мг (13,7% от теории). $C_{14}H_{11}BrO_2$ ($M = 291,15$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 291/293; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 291/293. Значение R_f : 0,68 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 8:2).

2.52.б. 4'-Бромбифенил-4-карбоновая кислота.

Раствор 100 мг (0,34 ммоль) метилового эфира 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты в 3 мл ТГФ смешивают с 3 мл 1-молярного раствора NaOH в воде и в течение 3 ч нагревают с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме, водный остаток подкисляют 1-молярной HCl, выпавший в осадок продукт отфильтровывают и сушат на воздухе.

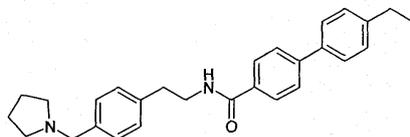
Выход: 60 мг (63,1% от теории). $C_{13}H_9BrO_2$ ($M = 277,19$). Рассч.: молекулярный пик ($M-H$)⁻: 275/277; обнаруж.: молекулярный пик ($M-H$)⁻: 275/277. Время удерживания при ЖХВД: 8,48 мин (метод А).

2.52.в. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 45 мг (0,22 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 60 мг (0,22 ммоль) 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 28 мг (27,5% от теории). $C_{26}H_{27}BrN_2O$ ($M = 463,42$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 463/465; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 463/465. Время удерживания при ЖХВД: 6,46 мин (метод А).

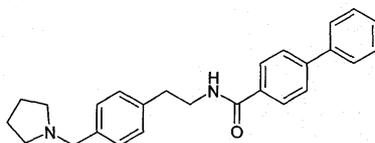
Пример 2.53. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-этилбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 113 мг (0,5 ммоль) 4'-этилбифенил-4-карбоновой кислоты (Lancaster).

Выход: 65 мг (31,5% от теории). $C_{28}H_{32}N_2O$ ($M = 412,58$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 463; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 463. Время удерживания при ЖХВД: 6,64 мин (метод А).

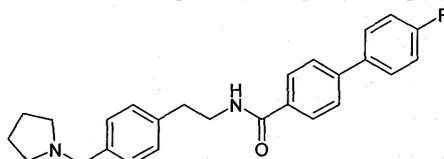
Пример 2.54. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид бифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 99 мг (0,5 ммоль) бифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 46 мг (23,9% от теории). $C_{26}H_{28}N_2O$ ($M = 384,53$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 385; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 385. Время удерживания при ЖХВД: 5,70 мин (метод А).

Пример 2.55. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-фторбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.55.а. 4'-Фторбифенил-4-карбоновая кислота.

14,27 г (71 ммоль) 4-бромбензойной кислоты растворяют в 120 мл диоксана и 70 мл 2-молярного раствора Na_2CO_3 . Далее последовательно добавляют 10 г (71 ммоль) 4-фторфенилбороновой кислоты и 4,1 г (4 ммоль) тетраakis(трифенилфосфин)палладия и реакционную смесь в течение 6 ч кипятят с обратным холодильником. Затем катализатор отделяют вакуум-фильтрацией и после этого промывают горячей водой. Реакционную смесь затем смешивают с $EtOAc$, фазы разделяют и водную фазу подкисляют лимонной кислотой. Образовавшийся осадок отделяют вакуум-фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме при $45^\circ C$.

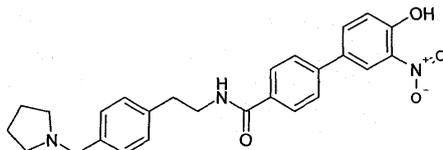
Выход: 4,9 г (31,9% от теории). $C_{13}H_9FO_2$ ($M = 216,21$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 215; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 215.

2.55.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-фторбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 108 мг (0,5 ммоль) 4'-фторбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 12 мг (6,0% от теории). $C_{26}H_{27}FN_2O$ ($M = 402,52$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 403; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 403. Время удерживания при ЖХВД: 5,83 мин (метод А).

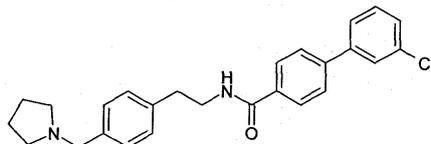
Пример 2.56. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-гидрокси-3'-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 130 мг (0,5 ммоль) 4'-фтор-3'-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 9 мг (4,0% от теории). $C_{26}H_{27}N_3O_4$ ($M = 445,52$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 446; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 446. Время удерживания при ЖХВД: 5,83 мин (метод А).

Пример 2.57. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.57.а. 3'-Хлорбифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.55.а из 9,64 г (47,96 ммоль) 4-бромбензойной кислоты и 7,5 г (47,96 ммоль) 3-хлорфенилбороновой кислоты.

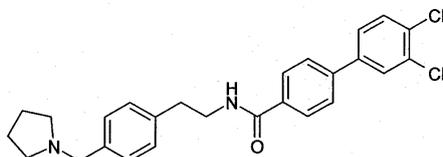
Выход: 6,2 г (55,6% от теории). $C_{13}H_9ClO_2$ ($M = 232,67$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 231/233; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 231/233.

2.57.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 116 мг (0,5 ммоль) 3'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 63 мг (30,1% от теории). $C_{26}H_{27}ClN_2O$ ($M = 418,97$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 419/421; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 419/421. Время удерживания при ЖХВД: 6,20 мин (метод А).

Пример 2.58. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3',4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.58.а. 3',4'-Дихлорбифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.55.а из 5,27 г (26,20 ммоль) 4-бромбензойной кислоты и 5,0 г (26,20 ммоль) 3',4'-дихлорфенилбороновой кислоты.

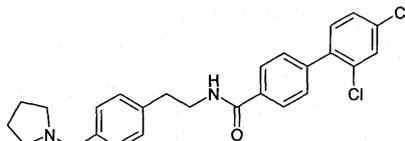
Выход: 4,05 г (57,9% от теории). $C_{13}H_8Cl_2O_2$ (M = 267,11). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 265/267/269; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 265/267/269.

2.58.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3',4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 134 мг (0,5 ммоль) 3',4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 45 мг (19,8% от теории). $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O$ (M = 453,42). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 453/455/457; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 453/455/457. Время удерживания при ЖХВД: 6,45 мин (метод А).

Пример 2.59. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 2',4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.59.а. 2',4'-Дихлорбифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.55.а из 5,23 г (26,0 ммоль) 4-бромбензойной кислоты и 10,0 г (52,0 ммоль) 2,4-дихлорфенилбороновой кислоты при кипячении реакционной смеси с обратным холодильником в течение 48 ч.

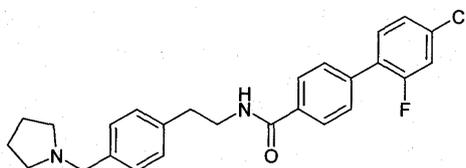
Выход: 1,5 г (21,6% от теории). $C_{13}H_8Cl_2O_2$ (M = 267,11). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 265/267/269; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 265/267/269.

2.59.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 2',4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 134 мг (0,5 ммоль) 2',4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 72 мг (31,8% от теории). $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O$ (M = 453,42). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 453/455/457; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 453/455/457. Время удерживания при ЖХВД: 6,84 мин (метод А).

Пример 2.60. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 2'-фтор-4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты



2.60.а. 2'-Фтор-4'-хлорбифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.55.а из 0,52 г (2,5 ммоль) 1-бром-4-хлор-2-фторбензола и 0,5 г (3,0 ммоль) 4-карбоксифенилбороновой кислоты.

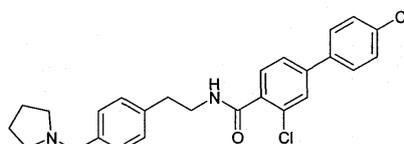
Выход: 0,5 г (79,8% от теории). $C_{13}H_8ClFO_2$ (M = 250,66). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 249/251; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 249/251. Время удерживания при ЖХВД: 8,39 мин (метод А).

2.60.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 2'-фтор-4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 125 мг (0,5 ммоль) 2'-фтор-4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 36 мг (16,5% от теории). $C_{26}H_{26}ClFN_2O$ (M = 436,96). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 437/439; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 437/439. Время удерживания при ЖХВД: 6,32 мин (метод А).

Пример 2.61. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3,4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.61.а. 3,4'-Дихлорбифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.55.а из 0,59 г (2,5 ммоль) 4-бром-2-

хлорбензойной кислоты и 0,47 г (3,0 ммоль) 4-хлорфенилбороновой кислоты.

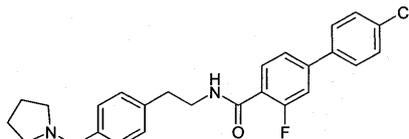
Выход: 0,55 г (82,4% от теории). $C_{13}H_8Cl_2O_2$ ($M = 267,11$). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 265/267/269; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 265/267/269. Время удерживания при ЖХВД: 8,83 мин (метод А).

2.61.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3,4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 134 мг (0,5 ммоль) 3,4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 24 мг (10,6% от теории). $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O$ ($M = 453,42$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 453/455/457; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 453/455/457. Время удерживания при ЖХВД: 6,41 мин (метод А).

Пример 2.62. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-3-фторбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.62.а. 4'-Хлор-3-фторбифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.55.а из 0,55 г (2,5 ммоль) 4-бром-2-фторбензойной кислоты и 0,47 г (3,0 ммоль) 4-хлорфенилбороновой кислоты.

Выход: 0,60 г (95,7% от теории). $C_{13}H_8ClFO_2$ ($M = 250,66$). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 249/251; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 249/251. Время удерживания при ЖХВД: 8,22 мин (метод А).

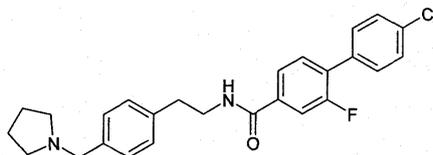
2.62.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-3-фторбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 125 мг (0,5 ммоль) 4'-хлор-3-фторбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 37 мг (16,9% от теории). $C_{26}H_{26}ClFN_2O$ ($M = 436,96$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 437/439; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 437/439.

Время удерживания при ЖХВД: 6,45 мин (метод А).

Пример 2.63. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-2-фторбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.63.а. 4'-Хлор-2-фторбифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.55.а из 0,66 г (3,0 ммоль) 4-бром-3-фторбензойной кислоты и 0,47 г (3,0 ммоль) 4-хлорфенилбороновой кислоты.

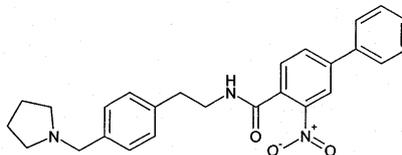
Выход: 0,60 г (79,8% от теории). $C_{13}H_8ClFO_2$ ($M = 250,66$). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 249/251; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 249/251. Время удерживания при ЖХВД: 8,50 мин (метод А).

2.63.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-2-фторбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 163 мг (0,8 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 201 мг (0,8 ммоль) 4'-хлор-2-фторбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 74 мг (21,2% от теории). $C_{26}H_{26}ClFN_2O$ ($M = 436,96$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 437/439; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 437/439. Время удерживания при ЖХВД: 6,61 мин (метод А).

Пример 2.64. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.



2.64.а. 3-Нитробифенил-4-карбоновая кислота.

К раствору 1,0 г (4,07 ммоль) 4-бром-2-нитробензойной кислоты в 20 мл толуола добавляют 150 мг (0,13 ммоль) тетраakis(трифенилфосфин)палладия и перемешивают в течение 10 мин при КТ. После этого добавляют раствор 0,5 г (4,10 ммоль) фенилбороновой кислоты в 10 мл MeOH и раствор 1,0 г Na_2CO_3 в 10 мл воды. Затем реакцию смесь в течение 5 ч нагревают с обратным холодильником и после этого оставляют перемешиваться на выходные при КТ. Далее растворитель удаляют в вакууме, остаток смешивают с водой, подкисляют конц. HCl, экстрагируют EtOAc, органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и в завершение удаляют растворитель.

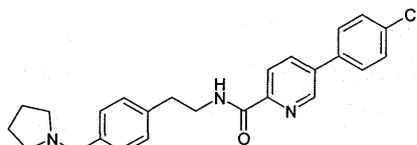
Выход: 0,87 г (87,5% от теории). Значение R_f : 0,40 (силикагель, дихлорметан/этанол в соотношении 3:1).

2.64.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 122 мг (0,5 ммоль) 3-нитробифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 100 мг (46,6% от теории). $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ ($M = 429,52$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 430; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 430. Время удерживания при ЖХВД: 5,83 мин (метод А).

Пример 2.65. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 5-(4-хлорфенил)пиридин-2-карбоновой кислоты.



2.65.а. 5-(4-Хлорфенил)пиридин-2-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.55.а из 0,51 г (2,5 ммоль) 5-бромпиридин-2-карбоновой кислоты и 0,47 г (3,0 ммоль) 4-хлорфенилбороновой кислоты.

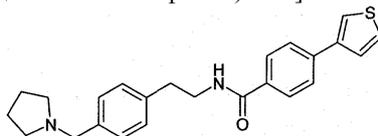
Выход: 0,23 г (39,4% от теории). $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNO}_2$ ($M = 233,66$). Рассч.: молекулярный пик ($M-H$)⁻: 232/234; обнаруж.: молекулярный пик ($M-H$)⁻: 232/234. Время удерживания при ЖХВД: 5,89 мин (метод А).

2.65.б. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 5-(4-хлорфенил)пиридин-2-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 116 мг (0,5 ммоль) 5-(4-хлорфенил)пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 7 мг (3,3% от теории). $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 419,96$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 420/422; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 420/422. Время удерживания при ЖХВД: 6,40 мин (метод А).

Пример 2.66. N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-4-тиофен-3-илбензамид.



2.66.а. Этиловый эфир 4-тиофен-3-илбензойной кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.46.б из 414 мг (1,5 ммоль) этилового эфира 4-иодбензойной кислоты и 230 мг (1,8 ммоль) тиофен-3-бороновой кислоты.

Выход: 348 мг (100% от теории). $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ ($M = 232,30$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 233; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 233. Время удерживания при ЖХВД: 6,20 мин (метод Б).

2.66.б. 4-Тиофен-3-илбензойная кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.7.б из 280 мг (1,5 ммоль) этилового эфира 4-тиофен-3-илбензойной кислоты.

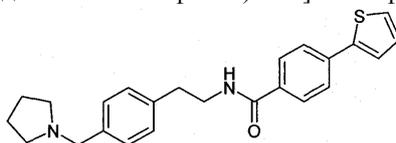
Выход: 146 мг (59,3% от теории). $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$ ($M = 204,25$). Рассч.: молекулярный пик ($M-H$)⁻: 203; обнаруж.: молекулярный пик ($M-H$)⁻: 203. Время удерживания при ЖХВД: 7,60 мин (метод А).

2.66.в. N-[2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]-4-тиофен-3-илбензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 102 мг (0,5 ммоль) 4-тиофен-3-илбензойной кислоты.

Выход: 103 мг (53,0% от теории). $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$ ($M = 390,55$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 391; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 391. Время удерживания при ЖХВД: 6,10 мин (метод А).

Пример 2.67. N-[2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]-4-тиофен-2-илбензамид.



2.67.а. Этиловый эфир 4-тиофен-2-илбензойной кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.46.б из этилового эфира 414 мг (1,5 ммоль) 4-иодбензойной кислоты и 230 мг (1,8 ммоль) тиофен-2-бороновой кислоты.

Выход: 348 мг (100% от теории). $C_{13}H_{12}O_2S$ ($M = 232,30$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 233; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 233. Время удерживания при ЖХВД: 6,29 мин (метод Б).

2.67.б. 4-Тиофен-2-илбензойная кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.7.б из 280 мг (1,5 ммоль) этилового эфира 4-тиофен-2-илбензойной кислоты.

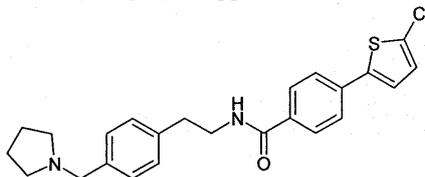
Выход: 126 мг (51,2% от теории). $C_{11}H_8O_2S$ ($M = 204,25$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 203; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 203. Время удерживания при ЖХВД: 7,60 мин (метод А).

2.67.в. N-[2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]-4-тиофен-2-илбензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 102 мг (0,5 ммоль) 4-тиофен-2-илбензойной кислоты.

Выход: 112 мг (57,5% от теории). $C_{24}H_{26}N_2OS$ ($M = 390,55$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 391; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 391. Время удерживания при ЖХВД: 6,05 мин (метод А).

Пример 2.68. 4-(5-Хлортиофен-2-ил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



2.68.а. 4-(5-Хлортиофен-2-ил)бензойная кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.55.а из 300 мг (1,52 ммоль) 2-бром-5-хлортиофена и 277 мг (1,67 ммоль) 4-карбоксибензойной кислоты с использованием раствора $KHSO_4$ для подкисления реакционной смеси после ее переработки.

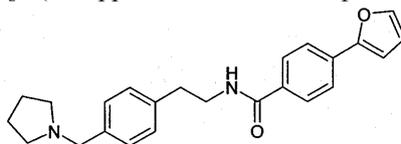
Выход: 76 мг (21,0% от теории). $C_{11}H_7ClO_2S$ ($M = 238,69$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 237/239; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 237/239. Время удерживания при ЖХВД: 8,75 мин (метод А).

2.68.б. 4-(5-Хлортиофен-2-ил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 61 мг (0,3 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 71 мг (0,3 ммоль) 4-(5-хлортиофен-2-ил)бензойной кислоты.

Выход: 29 мг (22,9% от теории). $C_{24}H_{25}ClN_2OS$ ($M = 425,0$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 425/427; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 425/427. Время удерживания при ЖХВД: 6,65 мин (метод А).

Пример 2.69. 4-Фуран-2-ил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



2.69.а. 4-Фуран-2-илбензойная кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.68.а из 302 мг (1,5 ммоль) 4-бромбензойной кислоты и 201 мг (1,8 ммоль) фуран-2-бороновой кислоты.

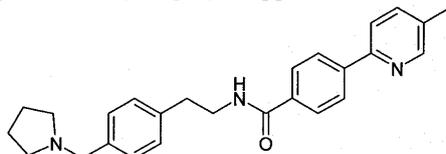
Выход: 166 мг (58,8% от теории). $C_{11}H_8O_3$ ($M = 188,19$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 187; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 187. Время удерживания при ЖХВД: 6,82 мин (метод А).

2.69.б. 4-Фуран-2-ил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 94 мг (0,5 ммоль) 4-фуран-2-илбензойной кислоты.

Выход: 91 мг (48,4% от теории). $C_{24}H_{26}N_2O_2$ ($M = 374,49$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 375; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 375. Время удерживания при ЖХВД: 6,48 мин (метод А).

Пример 2.70. 4-(5-Метилпиридин-2-ил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



2.70.а. 4-(5-Метилпиридин-2-ил)бензойная кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.55.а из 430 мг (2,50 ммоль) 2-бром-5-метилпиридина и 498 мг (3,00 ммоль) 4-карбоксибензойной кислоты.

Выход: 300 мг (56,3% от теории). $C_{13}H_{11}NO_2$ ($M = 213,24$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 214;

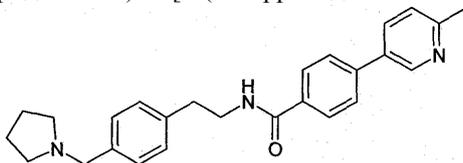
обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 214. Время удерживания при ЖХВД: 4,55 мин (метод А).

2.70.б. 4-(5-Метилпиридин-2-ил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 107 мг (0,5 ммоль) 4-(5-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоты.

Выход: 53 мг (26,5% от теории). C₂₆H₂₉N₃O (M = 399,54). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 400; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 400. Время удерживания при ЖХВД: 3,98 мин (метод А).

Пример 2.71. 4-(6-Метилпиридин-3-ил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



2.71.а. 4-(6-Метилпиридин-3-ил)бензойная кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.55.а из 430 мг (2,50 ммоль) 5-бром-2-метилпиридина и 498 мг (3,00 ммоль) 4-карбоксифенилбороновой кислоты.

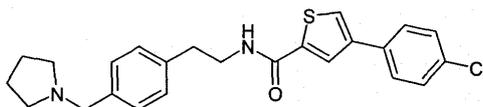
Выход: 300 мг (56,3% от теории). C₁₃H₁₁NO₂ (M = 213,24). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 214; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 214. Время удерживания при ЖХВД: 2,66 мин (метод А).

2.71.б. 4-(6-Метилпиридин-3-ил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 102 мг (0,5 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 107 мг (0,5 ммоль) 4-(6-метилпиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Выход: 48 мг (24,0% от теории). C₂₆H₂₉N₃O (M = 399,54). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 400; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 400. Время удерживания при ЖХВД: 3,06 мин (метод А).

Пример 2.72. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)тиофен-2-карбоновой кислоты.



2.72.а. Метилвый эфир 4-(4-хлорфенил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

420 мг (1,25 ммоль) метилового эфира 4-бромтиофен-2-карбоновой кислоты растворяют в 10 мл диоксана и 5 мл 2-молярного раствора Na₂CO₃. Далее последовательно добавляют 196 мг (0,06 ммоль) 4-хлорфенилбороновой кислоты и 72 мг (0,06 ммоль) тетракис(трифенилфосфин)палладия, после чего реакционную смесь в течение 6 ч кипятят с обратным холодильником, а затем перемешивают в течение последующих 60 ч при КТ. После повторного нагрева горячий реакционный раствор подвергают вакуум-фильтрации через стекловолокнистый фильтр, после чего промывают диоксаном, смешивают с полунасыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические фазы сушат над MgSO₄. После удаления осушителя и растворителя остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат в соотношении 9:1).

Выход: 150 мг (47,3% от теории). C₁₂H₉ClO₂S (M = 252,72). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 253/255; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 253/255. Время удерживания при ЖХВД: 6,21 мин (метод Б).

2.72.б. 4-(4-Хлорфенил)тиофен-2-карбоновая кислота.

К раствору 150 мг метилового эфира 4-(4-хлорфенил)тиофен-2-карбоновой кислоты в 10 мл EtOH добавляют 2 мл 1-молярного раствора NaOH и реакционный раствор оставляют перемешиваться на выходные при КТ. После этого растворитель выпаривают в вакууме, остаток смешивают с 2 мл 1н. соляной кислоты и охлаждают до 0°C. Выпавший в осадок продукт отделяют вакуум-фильтрацией, промывают водой и сушат при 50°C.

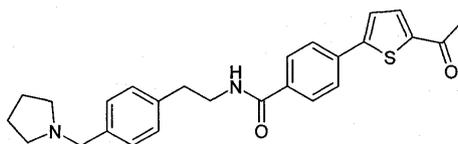
Выход: 140 мг (98,7% от теории). C₁₁H₇ClO₂S (M = 238,69). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 239/241; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 239/241. Время удерживания при ЖХВД: 8,31 мин (метод А).

2.72.в. [2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 144 мг (0,70 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 140 мг (0,59 ммоль) 4-(4-хлорфенил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Выход: 78 мг (31,3% от теории). C₂₆H₂₉N₃O (M = 425,00). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 425/427; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 425/427. Время удерживания при ЖХВД: 3,90 мин (метод А).

Пример 2.73. 4-(5-Ацетилтиофен-2-ил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



2.73.а. 4-Иод-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2,04 г (10,0 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 2,48 г (10,0 ммоль) 4-иодбензойной кислоты.

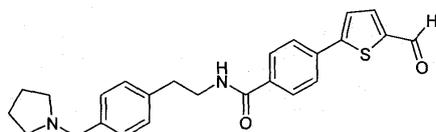
Выход: 1,91 г (44,0% от теории). $C_{20}H_{23}IN_2O$ ($M = 434,32$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 435; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 435. Время удерживания при ЖХВД: 5,40 мин (метод А).

2.73.б. 4-(5-Ацетилтиофен-2-ил)-N-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.46.б из 250 мг (0,58 ммоль) 4-иод-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамида и 118 мг (0,69 ммоль) 5-ацетил-2-тиофенбороновой кислоты при нагревании реакционной смеси с обратным холодильником в течение 15 ч.

Выход: 50 мг (20,2% от теории). $C_{26}H_{28}N_2O_2S$ ($M = 432,59$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 433; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 433. Время удерживания при ЖХВД: 3,91 мин (метод Б).

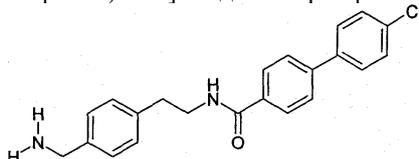
Пример 2.74. 4-(5-Формилтиофен-2-ил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.46.б из 250 мг (0,58 ммоль) 4-иод-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамида и 107 мг (0,69 ммоль) 5-формил-2-тиофенбороновой кислоты при нагревании реакционной смеси с обратным холодильником в течение 15 ч.

Выход: 22 мг (9,1% от теории). $C_{25}H_{26}N_2O_2S$ ($M = 418,56$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 419; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 419. Время удерживания при ЖХВД: 3,82 мин (метод Б).

Пример 2.75. [2-(4-Аминометилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.75.а. Этиловый эфир 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойной кислоты.

К 9,31 г (40 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты по каплям добавляют 20 мл тионилхлорида и 1 мл ДМФ. Далее реакционную нагревают смесь до 60°C и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч. Затем избыточный тионилхлорид отгоняют в вакууме при 50°C и остаток растворяют в 200 мл CH_2Cl_2 . Этот раствор по каплям добавляют к 9,19 г (40 ммоль) этилового эфира 4-(2-аминоэтил)бензойной кислоты, используемого в виде гидрохлорида, в 100 мл 10%-ного водного раствора Na_2CO_3 и реакционную смесь перемешивают в течение последующего часа при КТ. После добавления воды и CH_2Cl_2 органическую фазу отделяют, водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 , объединенные органические фазы промывают полунасыщенным раствором $NaHCO_3$ и водой и сушат над $MgSO_4$. После удаления осушителя раствор фильтруют через активированный уголь, концентрируют в вакууме и остаток перекристаллизовывают из трет-бутилметилового эфира.

Выход: 11,93 г (73,1% от теории). $C_{24}H_{22}ClNO_3$ ($M = 407,90$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 408; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 408. Время удерживания при ЖХВД: 9,8 мин (метод А).

2.75.б. 4-{2-[(4'-Хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойная кислота.

К раствору 11,93 г (29,25 ммоль) этилового эфира 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойной кислоты в 150 мл EtOH добавляют 50 мл 2-молярного раствора NaOH и перемешивают в течение 2 ч при КТ. Затем значение pH реакционного раствора устанавливают на 6-7 с помощью 1н. раствора HCl, после чего выпавший в осадок продукт отфильтровывают и сушат в вакуумной печи.

Выход: 10,74 г (96,7% от теории). $C_{22}H_{18}ClNO_3$ ($M = 379,85$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 380/382; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 380/382. Время удерживания при ЖХВД: 8,0 мин (метод А).

2.75.в. [2-(4-Гидроксиметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К раствору 10,74 г (28,28 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойной кислоты в 150 мл сухого ТГФ добавляют 4,82 г (29,69 ммоль) КДИ, после чего реакционную смесь нагревают до 50°C и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч. Этот раствор затем добавляют к суспензии 2,14 г (56,56 ммоль) $NaNH_4$ в 5 мл воды и интенсивно перемешивают в течение последующего часа при КТ. Далее значение pH раствора устанавливают на 6 с помощью 1н. HCl, после чего раствор смешивают с EtOAc и фильтруют. Фильтрат промывают полунасыщенным раствором $NaHCO_3$ и водой и сушат над

MgSO₄. Поскольку после удаления осушителя и растворителя остаток все еще содержит не прореагировавшую 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойную кислоту, повторяют описанную выше реакционную стадию. Полученный продукт сушат при 40°C.

Выход: 9,3 г (89,9% от теории). C₂₂H₂₀ClNO₂ (M = 365,86). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 366/368; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 366/368. Время удерживания при ЖХВД: 8,11 мин (метод А).

2.75.г. [2-(4-Бромметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К раствору 7,9 г (21,59 ммоль) [2-(4-гидроксиметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты в 300 мл CH₂Cl₂ по каплям добавляют 1,22 мл PBr₃. Затем реакционную смесь оставляют на ночь перемешиваться при КТ. После этого образовавшийся осадок отделяют вакуум-фильтрацией и фильтрат концентрируют. Остаток растирают с небольшим количеством ацетонитрила и CH₂Cl₂, отделяют вакуум-фильтрацией, объединяют с полученным ранее осадком и сушат на воздухе.

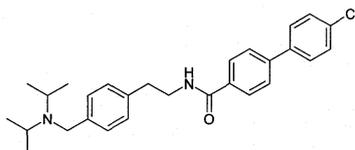
Выход: 8,6 г (92,9% от теории). C₂₂H₁₉BrClNO (M = 428,76). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 428/430/432; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 428/430/432. Значение R_f: 0,40 (силикагель, CH₂Cl₂).

2.75.д. [2-(4-Аминометилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К раствору 150 мг (0,35 ммоль) [2-(4-бромметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты в 10 мл ацетонитрила добавляют 3 мл 0,5-молярного раствора NH₃ в диоксане и перемешивают в течение 3 дней при КТ. Затем реакционную смесь концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ в соотношении 9:1:0,1).

Выход: 8 мг (6,3% от теории). C₂₂H₂₁ClN₂O (M = 364,88). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 365/367; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 365/367. Время удерживания при ЖХВД: 5,97 мин (метод А).

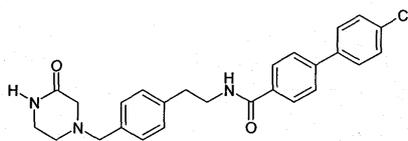
Пример 2.76. (2-{4-[(Диизопропиламино)метил]фенил}этил)амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



К суспензии 129 мг (0,3 ммоль) [2-(4-бромметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 55 мг (0,4 ммоль) K₂CO₃ в 20 мл ацетонитрила добавляют 47 мкл (0,33 ммоль) диизопропиламина и реакционную смесь оставляют на ночь перемешиваться при КТ. После этого разбавляют CH₂Cl₂, отфильтровывают не растворимые неорганические соли и фильтрат концентрируют. Остаток растирают с ацетонитрилом, отделяют вакуум-фильтрацией и сушат на воздухе.

Выход: 75 мг (55,7% от теории). C₂₈H₃₃ClN₂O (M = 449,04). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 449/451; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 449/451. Значение R_f: 0,35 (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ в соотношении 95:5:0,5).

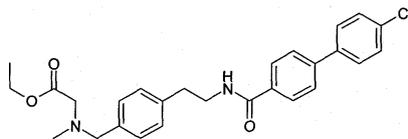
Пример 2.77. {2-[4-(3-Оксипиперазин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.76 из 129 мг (0,3 ммоль) [2-(4-бромметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 33 мг (0,33 ммоль) пиперазин-2-она.

Выход: 23 мг (17,1% от теории). C₂₆H₂₆ClN₃O₂ (M = 447,97). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 448/450; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 448/450. Значение R_f: 0,10 (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ в соотношении 95:5:0,5).

Пример 2.78. Этиловый эфир [(4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)метиламино]уксусной кислоты

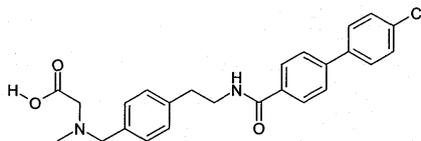


Указанное соединение получают аналогично примеру 2.76 из 257 мг (0,6 ммоль) [2-(4-бромметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты, 193 мг K₂CO₃ и 101 мг (0,66 ммоль) этилового эфира метиламиноуксусной кислоты (используемого в виде гидрохлорида).

Выход: 152 мг (54,5% от теории). C₂₇H₂₉ClN₂O₃ (M = 465,0). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 465/467; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 465/467. Значение R_f: 0,40 (силикагель,

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ в соотношении 95:5:0,5).

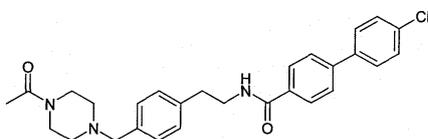
Пример 2.79. [(4-{2-[(4'-Хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)метиламино]уксусная кислота.



К раствору 80 мг (0,17 ммоль) этилового эфира [(4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)метиламино]уксусной кислоты в 3 мл EtOH добавляют 0,3 мл 1-молярного раствора NaOH и в течение 1 ч нагревают с обратным холодильником. Затем растворитель выпаривают в вакууме и остаток смешивают с водой и 0,3 мл 1-молярной HCl . Осадок отделяют вакуум-фильтрацией и сушат при 40°C .

Выход: 76 мг (100% от теории). $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($M = 436,94$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 437/439; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 437/439. Время удерживания при ЖХВД: 6,35 мин (метод А).

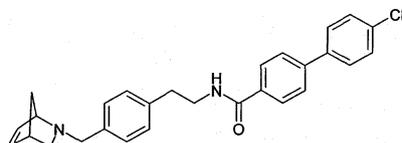
Пример 2.80. {2-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.76 из 129 мг (0,3 ммоль) [2-(4-бромметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 42 мг (0,33 ммоль) 1-пиперазин-1-илэтанона.

Выход: 60 мг (42,0% от теории). $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ($M = 476,02$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 476/478; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 476/478. Значение R_f : 0,15 (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ в соотношении 95:5:0,5).

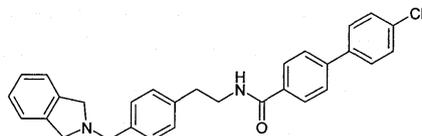
Пример 2.81. {(2-[4-(2-Азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.76 из 129 мг (0,3 ммоль) [2-(4-бромметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 31 мг (0,33 ммоль) 2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ена.

Выход: 100 мг (75,2% от теории). $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 442,99$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 443/445; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 443/445. Значение R_f : 0,08 (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ в соотношении 95:5:0,5).

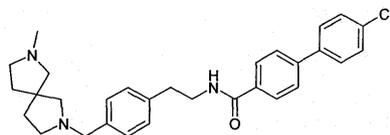
Пример 2.82. {(2-[4-(1,3-Дигидроизоиндол-2-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.76 из 129 мг (0,3 ммоль) [2-(4-бромметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты, 97 мг K_2CO_3 и 51 мг (0,33 ммоль) 2,3-дигидро-1H-изоиндола (используемого в виде гидрохлорида).

Выход: 80 мг (57,1% от теории). $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 467,02$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 467/469; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 467/469. Значение R_f : 0,40 (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ в соотношении 95:5:0,5).

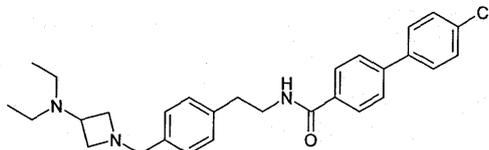
Пример 2.83. {(2-[4-(7-Метил-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-2-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.76 из 129 мг (0,3 ммоль) [2-(4-бромметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 46 мг (0,33 ммоль) 2-метил-2,7-дiazаспиро[4.4]нонана.

Выход: 42 мг (28,7% от теории). $C_{30}H_{34}ClN_3O$ ($M = 488,08$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 488/490; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 488/490. Значение R_f : 0,05 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 95:5:0,5).

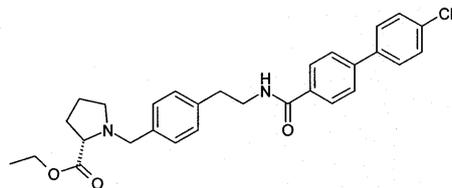
Пример 2.84. {(2-[4-(3-Диэтиламиноазетидин-1-илметил)фенил]этил)амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.76 из 129 мг (0,3 ммоль) [2-(4-бромметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты, 138 мг K_2CO_3 и 66 мг (0,33 ммоль) азетидин-3-илдиэтиламина (используемого в виде дигидрохлорида), при этом продукт очищают колоночной хроматографией.

Выход: 15 мг (10,5% от теории). $C_{29}H_{34}ClN_3O$ ($M = 476,07$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 476/478; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 476/478. Значение R_f : 0,10 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 95:5:0,1).

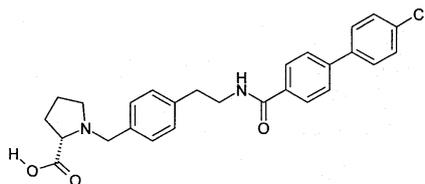
Пример 2.85. Этиловый эфир (S)-1-(4-{{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.76 из 257 мг (0,6 ммоль) [2-(4-бромметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты, 193 мг K_2CO_3 и 119 мг (0,66 ммоль) этилового эфира (S)-пирролидин-2-карбоновой кислоты (используемого в виде гидрохлорида), при этом продукт очищают колоночной хроматографией.

Выход: 160 мг (54,3% от теории). $C_{29}H_{31}ClN_2O_3$ ($M = 491,04$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 491/493; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 491/493. Значение R_f : 0,60 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 95:5:0,5).

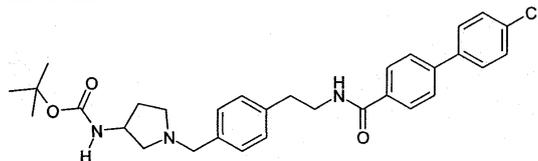
Пример 2.86. (S)-1-(4-{{2-[(4'-Хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-2-карбоновая кислота.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.79 из 130 мг (0,27 ммоль) этилового эфира (S)-1-(4-{{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 120 мг (97,8% от теории). $C_{27}H_{27}ClN_2O_3$ ($M = 462,98$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 463/465; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 463/465. Время удерживания при ЖХВД: 6,20 мин (метод А).

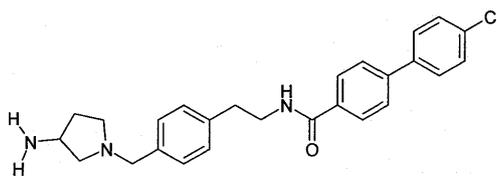
Пример 2.87. трет-Бутиловый эфир [1-(4-{{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.76 из 429 мг (1,0 ммоль) [2-(4-бромметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 205 мг (1,10 ммоль) трет-бутилового эфира пирролидин-3-илкарбаминовой кислоты.

Выход: 500 мг (93,6% от теории). $C_{31}H_{36}ClN_3O_3$ ($M=534,10$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 534/536; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 534/536. Значение R_f : 0,33 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 95:5:0,5).

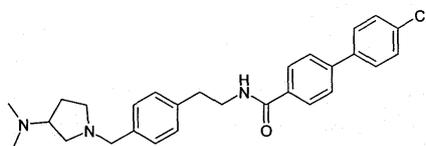
Пример 2.88. {2-[4-(3-Аминопирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



К раствору 500 мг (0,94 ммоль) трет-бутилового эфира [1-(4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты в 15 мл CH_2Cl_2 добавляют 1 мл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь оставляют перемешиваться на ночь. Затем реакционную смесь концентрируют, остаток растворяют в небольшом количестве CH_2Cl_2 и смешивают с полунасыщенным раствором NaHCO_3 . Выпавший в осадок продукт отделяют вакуум-фильтрацией, растирают с ацетонитрилом и сушат при 40°C .

Выход: 240 мг (59,1% от теории). $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 433,99$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 434/436; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 434/436. Значение R_f : 0,22 (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ в соотношении 9:1:0,1).

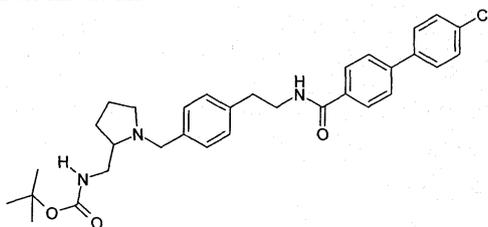
Пример 2.89. {2-[4-(3-Диметиламинопирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



К раствору 60 мг (0,14 ммоль) {2-[4-(3-аминопирролидин-1-илметил)фенил]этил}амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты в 5 мл ацетонитрила добавляют 0,12 мл 37%-ного водного раствора формальдегида, 28 мг (0,45 ммоль) NaNH_3CN и одну каплю ледяной уксусной кислоты. После этого реакционную смесь оставляют на ночь перемешиваться при КТ, а затем смешивают с разбавленным раствором NaOH и EtOAc . Далее фазы разделяют, органическую фазу сушат над MgSO_4 и после этого удаляют осушитель и растворитель. Остаток очищают колоночной хроматографией.

Выход: 10 мг (15,7% от теории). $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 462,04$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 462/464; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 462/464. Время удерживания при ЖХВД: 5,16 мин (метод А).

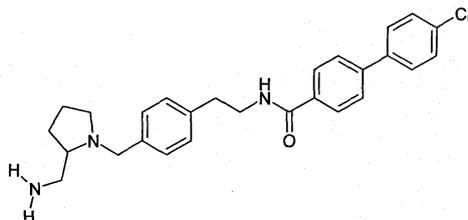
Пример 2.90. трет-Бутиловый эфир [1-(4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-2-илметил]карбаминовой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.76 из 230 мг (0,54 ммоль) [2-(4-бромфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 116 мг (1,10 ммоль) трет-бутилового эфира пирролидин-2-илметилкарбаминовой кислоты.

Выход: 230 мг (78,3% от теории). $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_3$ ($M = 548,13$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 548/550; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 548/550. Значение R_f : 0,35 (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ в соотношении 95:5:0,5).

Пример 2.91. {(2-[4-(2-Аминотетрагидропирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

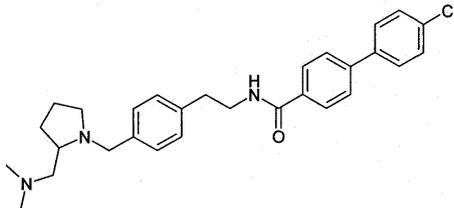


Указанное соединение получают аналогично примеру 2.88 из 230 мг (0,42 ммоль) трет-бутилового эфира [1-(4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-2-илметил]карбаминовой кислоты.

Выход: 188 мг (100% от теории). $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 448,01$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$:

448/450; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 448/450. Значение R_f : 0,35 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 9:1:0,1).

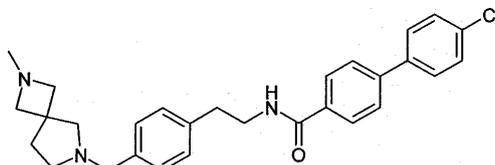
Пример 2.92. $\{(2-[4-(2-Диметиламинометилпирролидин-1-илметил)фенил]этил)амид\ 4'-хлорбифенил-4-карбоновой\ кислоты\}$.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.89 из 40 мг (0,09 ммоль) $\{2-[4-(2-аминометилпирролидин-1-илметил)фенил]этил\}$ амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты, 0,08 мл 37%-ного водного раствора формальдегида и 19 мг (0,30 ммоль) $NaBH_3CN$.

Выход: 10 мг (23,6% от теории). $C_{29}H_{34}ClN_3O$ ($M = 476,07$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 476/478; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 476/478. Значение R_f : 0,12 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 9:1:0,1).

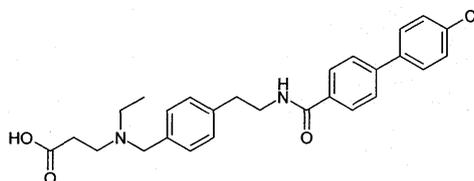
Пример 2.93. $\{(2-[4-(2-Метил-2,6-дiazаспиро[3.4]окт-6-илметил)фенил]этил)амид\ 4'-хлорбифенил-4-карбоновой\ кислоты\}$.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.76 из 250 мг (0,58 ммоль) $[2-(4-бромметилфенил)этил]амида\ 4'-хлорбифенил-4-карбоновой\ кислоты$, 97 мг K_2CO_3 и 81 мг (0,64 ммоль) 2-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октана, при этом продукт очищают с помощью ЖХВД.

Выход: 20 мг (7,2% от теории). $C_{29}H_{32}ClN_3O$ ($M = 474,05$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 474/476; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 474/476. Значение R_f : 0,20 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 9:1:0,1).

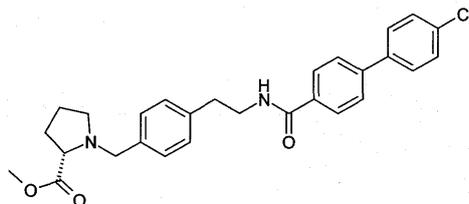
Пример 2.94. $3-[(4-\{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил\}бензил)этиламино]пропионовая\ кислота$.



Суспензию 257 мг (0,6 ммоль) $[2-(4-бромметилфенил)этил]амида\ 4'-хлорбифенил-4-карбоновой\ кислоты$, 166 мг (1,2 ммоль) K_2CO_3 и 138 мг 3-этиламинопропионовой кислоты (0,9 ммоль, используемой в виде гидрохлорида) в 20 мл ацетонитрила перемешивают в течение 3 дней при КТ. Далее добавляют 5 мл ДМФ, нагревают до $50^\circ C$ и выдерживают при этой температуре в течение 3 ч. После этого реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют и остаток очищают с помощью ЖХВД.

Выход: 50 мг (17,9% от теории). $C_{27}H_{29}ClN_2O_3$ ($M = 465,0$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 465/467; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 465/467. Время удерживания при ЖХВД: 5,85 мин (метод А).

Пример 2.95. Метилловый эфир (S)-1-(4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты.



2.95.а. Этиловый эфир 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойной кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 10,0 г (42,98 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 9,87 г (42,98 ммоль) этилового эфира 4-(2-аминоэтил)бензойной кислоты.

Выход: 10,64 г (60,7% от теории). $C_{24}H_{22}ClNO_3$ ($M = 407,90$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 408/410; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 408/410.

Значение R_f : 0,87 (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5).

2.95.б. 4-{2-[(4'-Хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойная кислота.

К раствору 10,64 г (26,08 ммоль) этилового эфира 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойной кислоты в 100 мл EtOH добавляют 14 мл 2-молярного раствора NaOH , после чего реакционную смесь нагревают до 60°C и оставляют на ночь при этой температуре. Затем вновь добавляют 30 мл раствора NaOH и выдерживают при указанной температуре еще в течение последующих 3 ч. Далее значение pH реакционной смеси устанавливают на 6-7 с помощью 1-молярного раствора HCl , выпавший в осадок продукт отфильтровывают и сушат в вакууме.

Выход: 7,65 г (77,2% от теории). $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ ($M = 379,85$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 380/382; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 380/382. Время удерживания при ЖХВД: 8,1 мин (метод А).

2.95.в. [2-(4-Гидрокси-метилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К раствору 7,2 г (18,97 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойной кислоты в 150 мл сухого ТГФ добавляют 3,24 г (20 ммоль) КДИ, после чего реакционную смесь нагревают до 50°C и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч. Этот раствор затем добавляют к суспензии 1,44 г (38 ммоль) NaBH_4 в 5 мл воды и перемешивают в течение последующего часа. Затем значение pH реакционной смеси устанавливают на 6-7 с помощью 1-молярного раствора HCl и тщательно экстрагируют EtOAc . Органическую фазу промывают раствором NaHCO_3 и водой и сушат над MgSO_4 . После удаления осушителя и растворителя остаток очищают хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ в соотношении 9:1). Поскольку в продукте все еще присутствует эдукт, описанную выше процедуру повторяют, используя реагенты в количествах, уменьшенных на 50% от указанных.

Выход: 2,85 г (41,0% от теории). $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ ($M = 365,86$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 366/368; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 366/368. Время удерживания при ЖХВД: 8,0 мин (метод А).

2.95.г. 4-{2-[(4'-Хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензиловый эфир метансульфоновой кислоты

К раствору 1,0 г (2,73 ммоль) [2-(4-гидрокси-метилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты в 100 мл сухого ТГФ добавляют 1,25 мл (9 ммоль) триэтиламина и охлаждают до -20°C . Затем по каплям добавляют 0,64 мл (8,2 ммоль) хлорангидрида метансульфоновой кислоты и перемешивают в течение последующих 2 ч при этой температуре. Далее добавляют 5%-ный раствор NaHCO_3 и тщательно экстрагируют EtOAc . Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , удаляют осушитель и растворитель и остаток сушат в вакууме при 30°C .

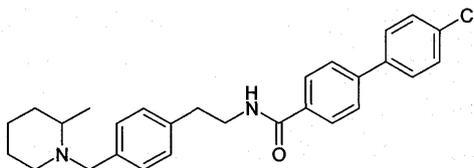
Выход: 1,21 г (99,7% от теории). $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{S}$ ($M = 443,95$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 444/446; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 444/446. Время удерживания при ЖХВД: 8,8 мин (метод А).

2.95.д. Метилловый эфир (S)-1-(4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты.

Раствор 50 мг (0,3 ммоль) метилового эфира (2S)-пирролидин-2-карбоновой кислоты (используемого в виде гидрохлорида) и 0,7 мл (0,5 ммоль) триэтиламина в 4 мл ДМФ в течение 20 мин перемешивают в атмосфере N_2 при КТ. Далее добавляют 111 мг (0,25 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензилового эфира метансульфоновой кислоты, после чего нагревают до 60°C и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью ЖХВД.

Выход: 4 мг (3,4% от теории). $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($M = 477,01$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 477/479; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 477/479. Время удерживания при ЖХВД: 6,51 мин (метод А).

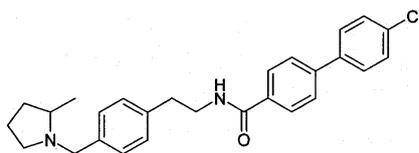
Пример 2.96. {2-[4-(2-Метилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.95.д из 111 мг (0,42 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензилового эфира метансульфоновой кислоты и 35 мкл (0,3 ммоль) 2-метилпиперидина без использования триэтиламина.

Выход: 7 мг (6,3% от теории). $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 447,03$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 447/449; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 447/449. Время удерживания при ЖХВД: 6,4 мин (метод А).

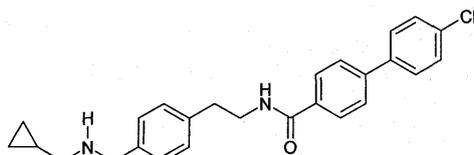
Пример 2.97. {2-[4-(2-Метилпирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.95.д из 111 мг (0,42 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензилового эфира метансульфоновой кислоты и 32 мкл (0,3 ммоль) 2-метилпирролидина без использования триэтиламина.

Выход: 2 мг (1,8% от теории). $C_{27}H_{29}ClN_2O$ ($M = 433,0$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 433/435; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 433/435. Время удерживания при ЖХВД: 6,3 мин (метод А).

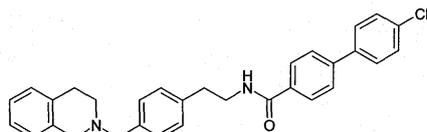
Пример 2.98. (2-{4-[(Циклопропилметиламино)метил]фенил}этил)амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.95.д из 111 мг (0,42 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензилового эфира метансульфоновой кислоты и 26 мкл (0,3 ммоль) циклопропилметиламина без использования триэтиламина.

Выход: 4 мг (3,8% от теории). $C_{26}H_{27}ClN_2O$ ($M = 418,97$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 418/420; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 418/420. Время удерживания при ЖХВД: 6,4 мин (метод А).

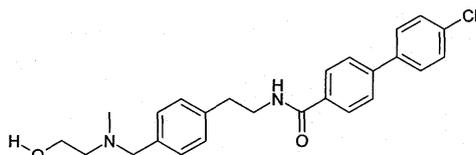
Пример 2.99. {2-[4-(3,4-Дигидро-1Н-изохинолин-2-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.95.д из 111 мг (0,42 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензилового эфира метансульфоновой кислоты и 40 мг (0,3 ммоль) 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина без использования триэтиламина.

Выход: 21 мг (17,5% от теории). $C_{26}H_{27}ClN_2O$ ($M = 481,04$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 481/483; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 481/483. Время удерживания при ЖХВД: 6,8 мин (метод А).

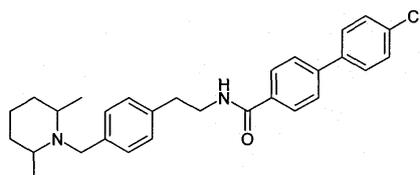
Пример 2.100. [2-(4-{[(2-Гидроксиэтил)метиламино]метил}фенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.95.д из 111 мг (0,42 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензилового эфира метансульфоновой кислоты и 24 мкл (0,3 ммоль) 2-метиламиноэтанола без использования триэтиламина.

Выход: 13 мг (12,3% от теории). $C_{25}H_{27}ClN_2O_2$ ($M = 422,96$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 423/425; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 423/425. Время удерживания при ЖХВД: 5,8 мин (метод А).

Пример 2.101. {2-[4-(2,6-Диметилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

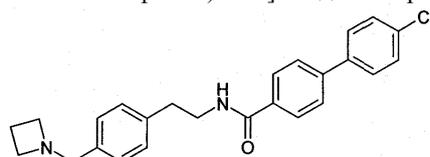


Указанное соединение получают аналогично примеру 2.95.Д из 111 мг (0,42 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензилового эфира метансульфоновой кислоты и 41 мкл (0,3 ммоль) 2,6-диметилпиперидина без использования триэтиламина.

Выход: 8 мг (6,9% от теории). $C_{29}H_{33}ClN_2O$ ($M = 461,05$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 461/463; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 461/463. Время удерживания при ЖХВД: 6,6 мин (метод А).

А).

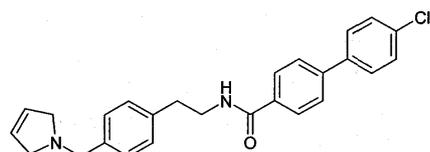
Пример 2.102. [2-(4-Азетидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.95.д из 111 мг (0,42 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензильного эфира метансульфоновой кислоты и 20 мкл (0,3 ммоль) азетидина без использования триэтиламина.

Выход: 3 мг (3,0% от теории). $C_{25}H_{25}ClN_2O$ ($M = 404,94$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 405/407; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 405/407. Время удерживания при ЖХВД: 5,9 мин (метод А).

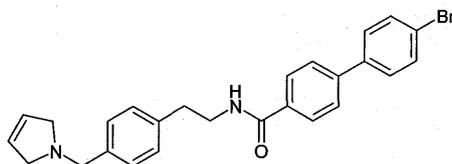
Пример 2.103. {2-[4-(2,5-Дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.95.д из 50 мг (0,11 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензильного эфира метансульфоновой кислоты и 11 мкл (0,14 ммоль) 2,5-дигидро-1Н-пиррола без использования триэтиламина.

Выход: 18 мг (38,2% от теории). $C_{26}H_{25}ClN_2O$ ($M = 416,95$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 417/419; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 417/419. Время удерживания при ЖХВД: 6,2 мин (метод А).

Пример 2.104. {2-[4-(2,5-Дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты



2.104.а. Этиловый эфир 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.46.б из 1,22 мл (7,47 ммоль) этилового эфира 4-бромбензойной кислоты и 1,8 г (8,96 ммоль) 4-бромфенилбороновой кислоты при нагревании с обратным холодильником в течение 72 ч. Продукт кристаллизуют из ацетонитрила.

Выход: 293 мг (12,8% от теории). $C_{15}H_{13}BrO_2$ ($M = 305,17$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 304/306; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 304/306. Значение R_f : 0,9 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 6:4).

2.104.б. 4'-Бромбифенил-4-карбоновая кислота.

К раствору 270 мг (0,89 ммоль) этилового эфира 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты в 10 мл EtOH добавляют 1,24 мл 2-молярного раствора NaOH и реакцию смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ. Далее значение pH устанавливают на 6-7 с помощью 1-молярной HCl и выпавший в осадок продукт отфильтровывают и сушат.

Выход: 205 мг (83,6% от теории). $C_{11}H_9BrO_2$ ($M = 277,12$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 275/277; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 275/277. Время удерживания при ЖХВД: 8,5 мин (метод А).

2.104.в. [4-(2-Аминоэтил)фенил]метанол.

К 5,8 г (39,41 ммоль) (4-гидроксиэтилфенил)ацетонитрила (см. пример 1.1.д) в 116 мл метанольного раствора NH_3 добавляют 580 мг никеля Ренея и реакцию смесь гидрируют при давлении H_2 50 фунтов/кв.дюйм. По завершении реакции катализатор отфильтровывают, удаляют растворитель и остаток очищают хроматографией (силикагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 в соотношении 7:3:0,3).

Выход: 3,9 г (65,4% от теории). $C_9H_{13}NO$ ($M = 151,21$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 152; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 152. Значение R_f : 0,18 (силикагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 в соотношении 8:2:0,2).

2.104.г. трет-Бутиловый эфир [2-(4-гидроксиэтилфенил)этил]карбаминовой кислоты.

К раствору 2,5 г (16,53 ммоль) [4-(2-аминоэтил)фенил]метанола в 50 мл CH_2Cl_2 при КТ добавляют 17,36 мл 1-молярного раствора ВОС-ангидрида в CH_2Cl_2 и реакцию смесь оставляют на ночь перемешиваться при КТ. Далее добавляют 100 мл раствора $KHSO_4$, органическую фазу отделяют, промывают

ее разбавленным раствором NaHCO_3 и водой и сушат над MgSO_4 . После удаления осушителя и растворителя получают целевой продукт.

Выход: 4,06 г (97,7% от теории). $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ($M = 251,33$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 252; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 252. Время удерживания при ЖХВД: 6,4 мин (метод А).

2.104.д. трет-Бутиловый эфир [2-(4-хлорметилфенил)этил]карбаминовой кислоты.

К раствору 2,6 г (10,35 ммоль) трет-бутилового эфира [2-(4-гидрокси-метилфенил)этил]карбаминовой кислоты в 50 мл CH_2Cl_2 добавляют 1 мл пиридина, охлаждают до 0°C и добавляют 1,03 мл (12,41 ммоль) тионилхлорида. Затем смесь выдерживают в течение 1 ч при 0°C , после чего дают нагреться до КТ. Далее реакционную смесь промывают водой, разбавленным раствором KHSO_4 и вновь водой, сушат над MgSO_4 и фильтруют через активированный уголь. После удаления растворителя получают продукт в виде масла, которое без дополнительной используют в следующей реакции.

Выход: 1,8 г (64,5% от теории). $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ ($M = 269,77$). Рассч.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 268/270; обнаруж.: молекулярный пик $(M-H)^-$: 268/270. Значение R_f : 0,62 (силикагель, петролейный эфир/ EtOAc в соотношении 7:3).

2.104.е. трет-Бутиловый эфир {2-[4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}карбаминовой кислоты.

К раствору 1,4 г (5,19 ммоль) трет-бутилового эфира [2-(4-хлорметилфенил)этил]карбаминовой кислоты в 50 мл ацетонитрила добавляют 2,37 г (17,13 ммоль) K_2CO_3 и 0,8 мл (10,38 ммоль) 2,5-дигидро-1Н-пиррола и оставляют на ночь перемешиваться при КТ. Затем реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 , промывают водой и сушат над MgSO_4 . После удаления осушителя и растворителя получают целевой продукт.

Выход: 1,46 г (93,0% от теории). $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M = 302,42$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 303; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 303. Значение R_f : 0,15 (силикагель, петролейный эфир/ EtOAc в соотношении 7:3).

2.104.ж. 2-[4-(2,5-Дигидропиррол-1-илметил)фенил]этиламин.

К раствору 1,21 г (4 ммоль) трет-бутилового эфира {2-[4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}карбаминовой кислоты в 50 мл CH_2Cl_2 добавляют 5 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают в течение 2 ч при КТ. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток смешивают с водой и CH_2Cl_2 и подщелачивают раствором K_2CO_3 . Органическую фазу отделяют, промывают водой и сушат над MgSO_4 . После удаления осушителя и растворителя получают целевой продукт.

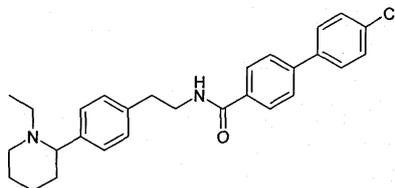
Выход: 0,35 г (43,3% от теории). $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ ($M = 202,30$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 203; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 203. Значение R_f : 0,05 (силикагель, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ в соотношении 9:1:0,1).

2.104.з. {2-[4-(2,5-Дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 139 мг (0,50 ммоль) 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты и 101 мг (0,50 ммоль) 2-[4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этиламина.

Выход: 21 мг (9,1% от теории). $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}$ ($M = 461,41$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 461/463; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 461/463. Время удерживания при ЖХВД: 6,46 мин (метод А).

Пример 2.105. {2-[4-(1-Этилпиперидин-2-ил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.105.а. (4-Пиридин-2-илфенил)ацетонитрил.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.46.б из 0,52 мл (5,40 ммоль) 2-бромпиридина и 1,0 г (5,96 ммоль) 4-цианометилфенилбороновой кислоты. После удаления осушителя и растворителя остаток растирают с диизопропиловым эфиром и сушат на воздухе.

Выход: 0,76 г (72,5% от теории). $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2$ ($M = 194,24$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 195; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 195. Время удерживания при ЖХВД: 3,56 мин (метод Б).

2.105.б. 2-(4-Цианометилфенил)-1-этилпиперидинийиодид.

К раствору 760 мг (3,91 ммоль) (4-пиридин-2-илфенил)ацетонитрила в 5 мл ДМФ добавляют 0,38 мл (4,7 ммоль) этилиодида и оставляют на ночь перемешиваться при КТ. Для полного завершения реакции раствор в течение 20 мин выдерживают в микроволновой печи при 120°C . После этого растворитель выпаривают в вакууме, остаток смешивают с водой и экстрагируют EtOAc . Водную фазу концентрируют, остаток растирают с ТГФ и суспензию охлаждают до 0°C . Продукт отделяют вакуум-фильтрацией и

сушат при 50°C.

Выход: 800 мг (58,4% от теории). $C_{15}H_{15}IN_2$ ($M = 350,21$). Рассч.: молекулярный пик (M)⁺: 223; обнаруж.: молекулярный пик (M)⁺: 223. Время удерживания при ЖХВД: 1,76 мин (метод А).

2.105.в. 2-[4-(1-Этилпиперидин-2-ил)фенил]этиламин.

К раствору 800 мг (2,28 ммоль) 2-(4-цианометилфенил)-1-этилпиперидинийиодида в 10 мл метанольного раствора NH_3 добавляют 100 мг никеля Ренея и реакцию смесь в течение 24 ч гидрируют в автоклаве при давлении 20 фунтов/кв.дюйм и КТ. После этого катализатор отделяют вакуум-фильтрацией, реакционный раствор смешивают с 100 мг PtO_2 и вновь гидрируют в течение 30 ч при КТ и давлении 20 фунтов/кв.дюйм. После удаления катализатора получают продукт (в виде гидроиодида), который без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 700 мг (85,1% от теории). $C_{15}H_{24}IN_2$ ($M = 360,28$). Рассч.: молекулярный пик (M)⁺: 233; обнаруж.: молекулярный пик (M)⁺: 233.

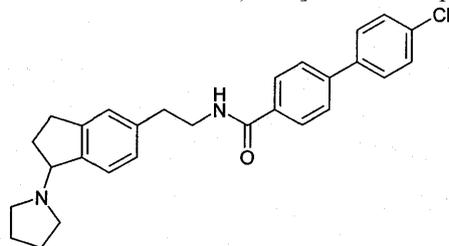
Время удерживания при ЖХВД: 0,93 мин (элюирование смесью вода/ацетонитрил/муравьиная кислота в соотношении 95:5:0,01 в изократическом режиме в течение 8 мин).

2.105.г. {2-[4-(1-Этилпиперидин-2-ил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 480 мг (1,33 ммоль) 2-[4-(1-этилпиперидин-2-ил)фенил]этиламина (используемого в виде гидроиодида) и 310 мг (1,33 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 20 мг (3,4% от теории). $C_{28}H_{31}ClN_2O$ ($M = 447,03$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 447/449; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 447/449. Время удерживания при ЖХВД: 6,68 мин (метод А).

Пример 2.106. [2-(1-Пирролидин-1-илиндан-5-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.106.а. Этиловый эфир (Е)-3-(1-оксоиндан-5-ил)акриловой кислоты.

К раствору 4,64 г (21,99 ммоль) 5-броминдан-1-она в 110 мл триэтиламина в атмосфере N_2 добавляют 5,96 мл (55 ммоль) этилового эфира акриловой кислоты, 275 мг (1,21 ммоль) $Pd(OAc)_2$ и 704 мг (2,31 ммоль) три-о-толилфосфина, после чего реакцию смесь нагревают до 100°C и выдерживают при этой температуре в течение 4 ч. Затем растворитель отгоняют, остаток смешивают с 150 мл $EtOAc$ и 100 мл смеси воды со льдом, подкисляют конц. HCl , органическую фазу промывают 100 мл воды и сушат над $MgSO_4$. После удаления осушителя и растворителя остаток очищают хроматографией (силикагель, гексан/ $EtOAc$ в соотношении, изменяющемся от 9:1 до 8:2).

Выход: 4,0 г (79,0% от теории). Температура плавления: 100-102°C.

2.106.б. (Е)-3-(1-оксоиндан-5-ил)акриловая кислота.

К раствору 4,0 г (17,0 ммоль) этилового эфира (Е)-3-(1-оксоиндан-5-ил)акриловой кислоты в 50 мл $MeOH$ добавляют 10 мл 2н. $NaOH$ и реакцию смесь в течение 30 мин нагревают с обратным холодильником. Затем смешивают с 11 мл 2н. раствора HCl , отгоняют $MeOH$, кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией и сушат.

Выход: 3,0 г (87,3% от теории). Температура плавления: 240-244°C.

2.106.в. 3-(1-Оксоиндан-5-ил)пропионовая кислота.

К раствору 1,6 г (7,91 ммоль) (Е)-3-(1-оксоиндан-5-ил)акриловой кислоты в 50 мл $MeOH$ добавляют 150 мг 10%-ного Pd/C и реакцию смесь встряхивают в автоклаве Парра при КТ и давлении H_2 3 бара до теоретического поглощения H_2 . Далее смешивают с 10 мл 1н. $NaOH$ и удаляют растворитель. Остаток подкисляют разбавленной HCl , тщательно экстрагируют $EtOAc$ и органическую фазу сушат над $MgSO_4$. После удаления осушителя и растворителя остаток растирают с трет-бутилметилловым эфиром, осадок отделяют вакуум-фильтрацией и сушат.

Выход: 500 мг (31,0% от теории). $C_{12}H_{12}O_3$ ($M = 204,23$). Рассч.: молекулярный пик ($M-H$)⁻: 203; обнаруж.: молекулярный пик ($M-H$)⁻: 203. Значение R_f : 0,45 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH$ в соотношении 9:1).

2.106.г. трет-Бутиловый эфир [2-(1-оксоиндан-5-ил)этил]карбаминовой кислоты.

1,6 г (7,83 ммоль) 3-(1-оксоиндан-5-ил)пропионовой кислоты добавляют в атмосфере аргона к 25 мл трет-бутанола и 2,5 мл триэтиламина. К этому раствору добавляют 2,22 мл (10,0 ммоль) дифенилового эфира азидофосфорной кислоты, после чего нагревают до 80°C и выдерживают при этой температуре в течение 3 ч. Затем реакцию смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на силикагеле.

Выход: 750 мг (34,8% от теории). $C_{16}H_{21}NO_3$ ($M = 275,35$). Рассч.: молекулярный пик (M)⁺: 275; об-

наруж.: молекулярный пик (M)⁺: 275. Значение R_f: 0,65 (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH в соотношении 95:5).

2.106.д. трет-Бутиловый эфир [2-(1-гидроксииндан-5-ил)этил]карбаминовой кислоты.

К раствору 700 мг (2,54 ммоль) трет-бутилового эфира [2-(1-оксоиндан-5-ил)этил]карбаминовой кислоты в 70 мл MeOH порциями добавляют 700 мг (18,5 ммоль) NaBH₄ и оставляют на ночь перемешиваться при КТ. Затем реакционный раствор осторожно смешивают с 10%-ным раствором KHSO₄, разбавляют водой и тщательно экстрагируют трет-бутилметиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой и сушат над MgSO₄. После удаления осушителя и растворителя остаток очищают хроматографией на силикагеле.

Выход: 350 мг (49,7% от теории). C₁₆H₂₃NO₃ (M = 277,37). Рассч.: молекулярный пик (M)⁺: 277; обнаруж.: молекулярный пик (M)⁺: 277. Значение R_f: 0,30 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 6:4).

2.106.е. трет-Бутиловый эфир [2-(1-пирролидин-1-илиндан-5-ил)этил]карбаминовой кислоты.

К охлажденному до 0°C раствору 350 мг (1,26 ммоль) трет-бутилового эфира [2-(1-гидроксииндан-5-ил)этил]карбаминовой кислоты в 7,5 мл CH₂Cl₂ медленно по каплям добавляют 109 мкл (1,5 ммоль) тионилхлорида (растворенного в небольшом количестве CH₂Cl₂). Затем перемешивают в течение последующих 30 мин при 10°C, после чего реакционный раствор смешивают с ледяным раствором NaHCO₃, органическую фазу отделяют, промывают ее холодной водой и сушат над MgSO₄. После удаления осушителя фильтрат охлаждают до 0°C, по каплям добавляют 417 мкл (5,0 ммоль) пирролидина и реакционную смесь оставляют на ночь перемешиваться при КТ. Затем реакционную смесь концентрируют и остаток очищают хроматографией на силикагеле.

Выход: 120 мг (28,8% от теории). C₂₀H₃₀N₂O₂ (M = 330,47). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 331; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 331. Время удерживания при ЖХВД: 5,6 мин (метод А).

2.106.ж. 2-(1-Пирролидин-1-илиндан-5-ил)этиламин.

К раствору 100 мг (0,3 ммоль) трет-бутилового эфира [2-(1-пирролидин-1-илиндан-5-ил)этил]карбаминовой кислоты в 10 мл CH₂Cl₂ при слабом охлаждении добавляют 100 мкл трифторуксусной кислоты и перемешивают в течение 1 ч при КТ. Для полного завершения реакции при охлаждении дополнительно смешивают с 500 мкл трифторуксусной кислоты и перемешивают в течение 2 ч при КТ. После этого реакционную смесь концентрируют в вакууме и продукт (в виде бистрифторацетата) без очистки используют в последующей реакции.

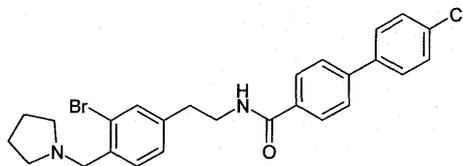
Выход: 100 мг (72,7% от теории). C₁₉H₂₄F₆N₂O₄ (M = 458,51). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 231; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 231. Значение R_f: 0,3 (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ в соотношении 9:1:0,1).

2.106.з. [2-(1-Пирролидин-1-илиндан-5-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 100 мг (0,29 ммоль) 2-(1-пирролидин-1-илиндан-5-ил)этиламина (используемого в виде бистрифторацетата) и 70 мг (0,3 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 40 мг (30,0% от теории). C₂₈H₂₉ClN₂O (M = 445,01). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 445/447; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 445/447. Время удерживания при ЖХВД: 6,65 мин (метод А).

Пример 2.107. [2-(3-Бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.107.а. Метилловый эфир 2-бром-4-цианометилбензойной кислоты.

К раствору 24,51 г (0,5 моля) NaCN в 40 мл воды добавляют раствор 98,55 г (0,32 моля) метилового эфира 2-бром-4-бромметилбензойной кислоты в 60 мл EtOH и реакционную смесь в течение 5 ч нагревают с обратным холодильником.

Далее смешивают с 1 л трет-бутилметилового эфира и 500 мл воды, органическую фазу отделяют, промывают ее несколько раз водой и сушат над MgSO₄. После удаления осушителя и растворителя остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир /EtOAc в соотношении 8:2).

Выход: 15,0 г (16,6% от теории). C₁₀H₈BrNO₂ (M = 254,09). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 252/254; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 252/254.

2.107.б. 2-Бром-4-цианометилбензойная кислота.

К раствору 7,9 г (31,0 ммоль) метилового эфира 2-бром-4-цианометилбензойной кислоты в 100 мл EtOH добавляют 35 мл 1-молярного раствора NaOH, после чего реакционную смесь в течение 1 ч нагревают с обратным холодильником и затем оставляют на ночь перемешиваться при КТ. Далее смешивают со смесью воды со льдом и подкисляют разбавленным раствором KHSO₄. Осадок отделяют вакуум-фильтрацией, промывают его водой и сушат при 50°C.

Выход: 6,2 г (83,3% от теории). $C_9H_6BrNO_2$ ($M = 240,06$). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 238/240; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 238/240. Время удерживания при ЖХВД: 3,99 мин (метод Б).

2.107.в. (3-Бром-4-гидроксиметилфенил)ацетонитрил.

К раствору 2,4 г (10 ммоль) 2-бром-4-цианометилбензойной кислоты в 50 мл ТГФ добавляют 1,78 г (11 ммоль) КДИ и нагревают в водяной бане до прекращения газовой выделения. Затем этот раствор добавляют к раствору 0,76 г (20 ммоль) $NaBH_4$ в 50 мл воды, при этом температура не должна превышать 30°C. Далее перемешивают в течение последующих 2 ч при КТ, после чего реакционную смесь осторожно подкисляют разбавленным раствором $KHSO_4$, тщательно экстрагируют трет-бутилметиловым эфиром, органическую фазу промывают водой и сушат над $MgSO_4$. В завершение фильтруют через активированный уголь и растворитель удаляют в вакууме.

Выход: 2,2 г (97,3% от теории). C_9H_8BrNO ($M = 226,07$). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 224/226; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 224/226. Значение R_f : 0,6 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH$ в соотношении 9:1).

2.107.г. (3-Бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)ацетонитрил.

К раствору 1,9 г (8,4 ммоль) (3-бром-4-гидроксиметилфенил)ацетонитрила в 50 мл CH_2Cl_2 добавляют 1,25 мл (9 ммоль) триэтиламина, охлаждают до 0°C и по каплям добавляют раствор 0,66 мл (8,5 ммоль) хлорангидрида метансульфоновой кислоты в 10 мл CH_2Cl_2 . Далее перемешивают в течение 1 ч при 0°C, после чего при охлаждении льдом по каплям добавляют раствор 1,4 мл (17 ммоль) пирролидина в 10 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь оставляют на ночь нагреваться до КТ, после чего смешивают с водой, органическую фазу отделяют, дважды промывают ее водой, фильтруют через активированный уголь и концентрируют в вакууме. Остаток дважды упаривают совместно с толуолом и полученный продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 2,25 г (95,9% от теории). $C_{13}H_{15}BrN_2$ ($M = 279,18$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 279/281; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 279/281. Значение R_f : 0,5 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 9:1:0,1).

2.107.д. 2-(3-Бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламин.

К раствору 225 мг (0,81 ммоль) (3-бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)ацетонитрила в 5 мл метанольного раствора NH_3 и 5 мл $EtOAc$ добавляют 20 мг никеля Ренея и в течение 1 ч встряхивают в автоклаве Парра при КТ и давлении H_2 5 фунтов/кв.дюйм. После этого катализатор отфильтровывают, растворитель выпаривают в вакууме и продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 225 мг (98,1% от теории). $C_{13}H_{19}BrN_2$ ($M = 283,21$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 283/285; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 283/285. Значение R_f : 0,08 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 9:1:0,1).

2.107.е. Гидрохлорид [2-(3-бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

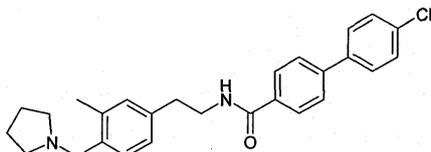
Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 220 мг (0,78 ммоль) 2-(3-бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 186 мг (0,8 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты. После удаления осушителя и растворителя остаток растворяют в изопропанол/трет-бутилметилом эфире, смешивают с раствором HCl в простом эфире и концентрируют в вакууме. Остаток вновь растворяют в 20 мл изопропанола, растирают, отделяют вакуум-фильтрацией, промывают небольшим количеством изопропанола и сушат при 50°C.

Выход: 165 мг (39,6% от теории). $C_{26}H_{27}BrClN_2O$ ($M = 534,33$).

Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 497/499/501; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 497/499/501.

Значение R_f : 0,35 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.108. [2-(3-Метил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

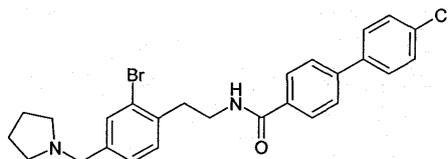


К суспензии 150 мг (0,28 ммоль) гидрохлорида [2-(3-бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил] амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты в 5 мл диоксана добавляют 17,3 мг (0,28 ммоль) метилбороновой кислоты, 2,5 мл 2-молярного раствора Na_2CO_3 и 32 мг (0,03 ммоль) тетраakis(трифенилфосфин) палладия и реакционную смесь в течение 5 ч нагревают с обратным холодильником. Затем горячую суспензию подвергают вакуум-фильтрации через стекловолоконный фильтр, фильтрат смешивают с насыщенным раствором $NaHCO_3$, тщательно экстрагируют $EtOAc$ и сушат над $MgSO_4$. После удаления осушителя и растворителя остаток очищают хроматографией на силикагеле ($CH_2Cl_2/MeOH$ в соотношении 8:2).

Выход: 20 мг (16,4% от теории). $C_{27}H_{29}ClN_2O$ ($M = 433,0$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 433/435; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 433/435. Время удерживания при ЖХВД: 6,47 мин (метод

А).

Пример 2.109. [2-(2-Бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.109.а. Этиловый эфир 4-(2-аминоэтил)-3-нитробензойной кислоты.

К охлажденному до -5°C раствору 12,0 г (52 ммоль) этилового эфира 4-(2-аминоэтил)бензойной кислоты в 80 мл конц. H_2SO_4 порциями добавляют 5,78 г (57 ммоль) KNO_3 и затем перемешивают в течение 1 ч при этой температуре. Далее реакционный раствор медленно по каплям сливают в смесь воды со льдом (температура не должна превышать 0°C) и затем перемешивают в течение 1 ч. Осадок отделяют вакуум-фильтрацией, промывают водой и сушат при 50°C .

Выход: 8,2 г (66,2% от теории). $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ ($M = 238,25$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 239 обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 239. Время удерживания при ЖХВД: 3,64 мин (метод А).

2.109.б. Этиловый эфир 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-3-нитробензойной кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 8,2 г (34 ммоль) этилового эфира 4-(2-аминоэтил)-3-нитробензойной кислоты и 7,91 г (34 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 7,7 г (50,0% от теории). $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5$ ($M = 452,90$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 452/454; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 452/454. Время удерживания при ЖХВД: 6,14 мин (метод Б).

2.109.в. Этиловый эфир 3-амино-4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойной кислоты.

К раствору 7,7 г (17 ммоль) этилового эфира 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-3-нитробензойной кислоты в 200 мл EtOAc добавляют 0,5 г никеля Ренея и реакционную смесь в течение ночи встряхивают в автоклаве при КТ и давлении H_2 10 фунтов/кв.дюйм. Для полного завершения реакции добавляют 50 мл ТГФ и встряхивают еще в течение последующих 2 ч. После этого вакуум-фильтрацией отделяют катализатор, тщательно промывают ТГФ, растворитель выпаривают в вакууме, остаток растирают с EtOAc , вновь подвергают вакуум-фильтрации и сушат на воздухе.

Выход: 5,0 г (69,5% от теории). $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($M = 422,92$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 423/425; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 423/425. Время удерживания при ЖХВД: 5,71 мин (метод Б).

2.109.г. Этиловый эфир 3-бром-4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойной кислоты.

К раствору 5,0 г (7,69 ммоль) этилового эфира 3-амино-4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойной кислоты в 20 мл воды добавляют 20 мл 48%-ной HBr и охлаждают до 0°C . Затем по каплям добавляют раствор 0,9 г (13 ммоль) NaNO_2 в 5,2 мл воды таким образом, чтобы температура не превышала 5°C , и после этого перемешивают в течение 10 мин при 0°C . Далее при этой температуре по каплям медленно добавляют раствор 1,87 г (13 ммоль) CuBr в 6,65 мл 48%-ной HBr . После этого реакционную смесь нагревают до 60°C и выдерживают при этой температуре в течение 1 ч. Затем добавляют воду и тщательно экстрагируют EtOAc . Органическую фазу промывают водой и сушат над MgSO_4 . После удаления осушителя и растворителя остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc в соотношении 6:4).

Выход: 1,3 г (34,7% от теории). $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrClNO}_3$ ($M = 486,80$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 486/488/490; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 486/488/490. Значение R_f : 0,55 (силикагель, петролейный эфир/ EtOAc в соотношении 6:4).

2.109.д. 3-Бром-4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойная кислота.

К суспензии 1,3 г (2,67 ммоль) этилового эфира 3-бром-4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойной кислоты в 20 мл EtOH и 5 мл ТГФ добавляют 6 мл 1н. раствора NaOH и реакционную смесь оставляют на ночь перемешиваться при КТ. Затем концентрируют в вакууме, остаток смешивают с водой и нейтрализуют 1н. HCl , что сопровождается выпадением продукта в осадок. Далее перемешивают в течение последующего часа при охлаждении льдом, подвергают вакуум-фильтрации, промывают водой и сушат продукт при 50°C .

Выход: 1,2 г (97,9% от теории). $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrClNO}_3$ ($M = 458,74$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 456/458/460; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 456/458/460. Время удерживания при ЖХВД: 5,51 мин (метод Б).

2.109.е. [2-(2-Бром-4-гидрокси-метилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К раствору 1,2 г (2,62 ммоль) 3-бром-4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойной кислоты в 10 мл ДМФ добавляют 0,64 г (3,92 ммоль) КДИ, нагревают до 50°C и выдерживают при этой температуре до прекращения газовой выделения. Затем реакционную смесь добавляют к раствору 0,3 г (7,85

ммоля) NaBH_4 в 10 мл воды, перемешивают в течение 1 ч при КТ, подкисляют разбавленным раствором KHSO_4 и тщательно экстрагируют EtOAc . Органическую фазу промывают полунасыщенным раствором NaHCO_3 и сушат над MgSO_4 . После удаления осушителя и растворителя остаток без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 0,87 г (74,8% от теории). $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrClNO}_2$ ($M = 444,76$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 444/446/448; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 444/446/448. Время удерживания при ЖХВД: 8,07 мин (метод А).

2.109.ж. [2-(2-Бром-4-хлорметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К раствору 0,87 г (1,96 ммоль) [2-(2-бром-4-гидроксиметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты в 20 мл CH_2Cl_2 добавляют 0,24 мл (2,93 ммоль) пиридина и охлаждают до 0°C. Далее добавляют 0,21 мл (2,93 ммоль) тионилхлорида, перемешивают в течение 1 ч при этой температуре и затем оставляют на ночь нагреваться до КТ. После этого добавляют воду, фильтруют через целит, водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 и объединенные органические фазы сушат над MgSO_4 . После удаления осушителя и растворителя остаток без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 0,66 г (72,8% от теории). $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrCl}_2\text{NO}$ ($M = 463,21$).

Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 462/464/466; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 462/464/466.

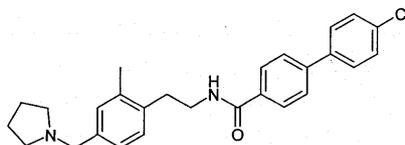
Время удерживания при ЖХВД: 6,37 мин (метод Б).

2.109.з. [2-(2-Бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К раствору 0,66 г (1,43 ммоль) [2-(2-бром-4-хлорметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты в 20 мл ацетонитрила и 6 мл ДМФ добавляют 0,59 г (4,28 ммоль) K_2CO_3 и 0,24 мл (2,85 ммоль) пирролидина и перемешивают в течение 5 ч при КТ. После этого смешивают с водой, тщательно экстрагируют EtOAc , органическую фазу несколько раз промывают водой и сушат над MgSO_4 . После удаления осушителя и растворителя остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ в соотношении 9:1).

Выход: 0,2 г (28,2% от теории). $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrClN}_2\text{O}$ ($M = 497,87$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 497/499/501; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 497/499/501. Время удерживания при ЖХВД: 4,39 мин (метод Б).

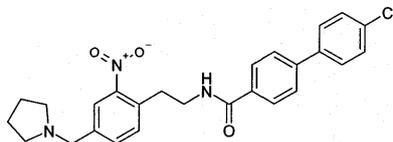
Пример 2.110. [2-(2-Метил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.108 из 200 мг (0,40 ммоль) [2-(2-бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 27,3 мг (0,44 ммоль) метилбороновой кислоты, при этом реакционную смесь нагревают с обратным холодильником лишь в течение 2 ч, а продукт очищают с помощью ЖХВД.

Выход: 62 мг (35,6% от теории). $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 433,0$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 433/435; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 433/435. Время удерживания при ЖХВД: 6,15 мин (метод А).

Пример 2.111. [2-(2-Нитро-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.111. а. 4-{2-[(4'-Хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-3-нитробензойная кислота.

К раствору 200 мг (0,44 ммоль) этилового эфира 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-3-нитробензойной кислоты (см. пример 2.109.б) в 10 мл EtOH добавляют 2 мл 1н. раствора NaOH и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. Затем концентрируют в вакууме, остаток смешивают с водой и 2 мл 1н. раствора HCl и суспензию перемешивают в течение 30 мин в ледяной бане. Продукт отделяют вакуум-фильтрацией, промывают водой и сушат при 50°C.

Выход: 180 мг (95,9% от теории). $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5$ ($M = 424,84$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 425/427; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 425/427. Значение R_f : 0,07 (силикагель, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ в соотношении 9:1:0,1).

2.111.б. [2-(4-Гидроксиметил-2-нитрофенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.109.е из 180 мг (0,42 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-3-нитробензойной кислоты.

Выход: 110 мг (63,1% от теории). $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ($M = 410,86$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺:

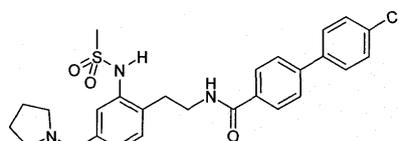
411/413; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 411/413. Время удерживания при ЖХВД: 8,27 мин (метод А).

2.111.в. [2-(2-Нитро-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К охлажденному до 5°C раствору 110 мг (0,27 ммоль) [2-(4-гидроксиметил-2-нитрофенил)этил] амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 48 мкл триэтиламина в 5 мл CH₂Cl₂ постепенно по каплям добавляют 23 мкл хлорангидрида метансульфоновой кислоты. Затем раствор нагревают до 40°C и выдерживают при этой температуре в течение 1 ч, после чего добавляют 5 мл ДМФ и 115 мкл (1,34 ммоль) пирролидина, нагревают до 80°C и выдерживают при этой температуре еще в течение часа, что сопровождается выпариванием CH₂Cl₂. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток смешивают с водой, тщательно экстрагируют EtOAc и органическую фазу сушат над MgSO₄. После удаления осушителя и растворителя остаток очищают с помощью ЖХВД.

Выход: 11 мг (8,8% от теории). C₂₆H₂₆ClN₃O₃ (M = 463,97). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 464/466; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 464/466. Время удерживания при ЖХВД: 6,44 мин (метод А).

Пример 2.112. [2-(2-Метансульфониламино-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.112.а. Этиловый эфир 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-3-метансульфониламинобензойной кислоты.

К охлажденному до 0°C раствору 200 мг (0,47 ммоль) этилового эфира 3-амино-4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензойной кислоты (см. пример 2.109.в) в 5 мл пиридина медленно по каплям добавляют 44 мкл (0,57 ммоль) хлорангидрида метансульфоновой кислоты и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. Далее смешивают со смесью воды со льдом, тщательно экстрагируют EtOAc, органическую фазу несколько раз промывают водой и сушат ее над MgSO₄. После удаления осушителя и растворителя остаток без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 230 мг (97,1% от теории). C₂₅H₂₅ClN₂O₅S (M = 501,01). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 501/503; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 501/503. Время удерживания при ЖХВД: 5,66 мин (метод Б).

2.112.б. 4-{2-[(4'-Хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-3-метансульфониламинобензойная кислота.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.111.а из 230 мг (0,46 ммоль) этилового эфира 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-3-метансульфониламинобензойной кислоты.

Выход: 180 мг (82,9% от теории). C₂₃H₂₁ClN₂O₅S (M = 472,95). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 471/473; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 471/473. Время удерживания при ЖХВД: 7,67 мин (метод А).

2.112.в. [2-(4-Гидроксиметил-2-метансульфониламинофенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.109.е из 180 мг (0,38 ммоль) 4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-3-метансульфониламинобензойной кислоты.

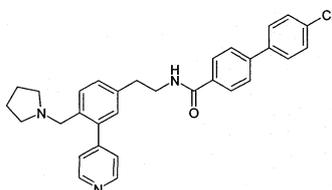
Выход: 150 мг (85,8% от теории). C₂₃H₂₃ClN₂O₄S (M = 458,97). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 459/461; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 459/461. Время удерживания при ЖХВД: 7,53 мин (метод А).

2.112.г. [2-(2-Метансульфониламино-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.111.в из 150 мг (0,33 ммоль) [2-(4-гидроксиметил-2-метансульфониламинофенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 140 мкл (1,64 ммоль) пирролидина. После очистки с помощью ЖХВД продукт образуется в виде формиатной соли.

Выход: 18 мг (9,9% от теории). C₂₇H₃₀ClN₃O₃S·CH₂O₂ (M = 558,10). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 512/514; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 512/514. Время удерживания при ЖХВД: 6,13 мин (метод А).

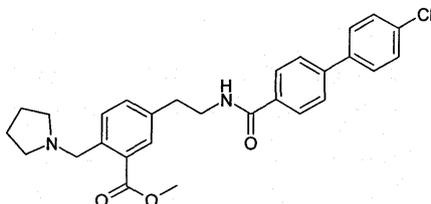
Пример 2.113. [2-(3-Пиридин-4-ил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.108 из 200 мг (0,40 ммоль) [2-(3-бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 74 мг (0,60 ммоль) пиридин-4-бороновой кислоты, при этом продукт очищают с помощью ЖХВД.

Выход: 13 мг (6,5% от теории). $C_{31}H_{30}ClN_3O$ ($M = 496,06$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 496/498; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 496/498. Время удерживания при ЖХВД: 6,37 мин (метод А).

Пример 2.114. Метилвый эфир 5-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-2-пирролидин-1-илметилбензойной кислоты.



2.114.а. Метилвый эфир 5-цианометил-2-пирролидин-1-илметилбензойной кислоты.

К раствору 500 мг (1,79 ммоль) (3-бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)ацетонитрила (см. пример 2.107.г) в 10 мл MeOH и 10 мл ДМФ добавляют 0,5 мл триэтиламина (3,58 ммоль), 40 мг (0,18 ммоль) $Pd(OAc)_2$ и 99 мг (0,18 ммоль) 1,1'-дифенилфосфиноферроцена. Реакционную смесь при 50°C перемешивают в течение 15 ч в автоклаве при давлении CO 2 бара. Для полного завершения реакции вновь добавляют 0,5 мл триэтиламина, 40 мг $Pd(OAc)_2$ и 99 мг 1,1'-дифенилфосфиноферроцена и перемешивают в течение последующих 10 ч при 50°C и давлении CO 2 бара, а затем в течение ночи при давлении CO 4 бара и температуре 70°C. После этого растворитель выпаривают в вакууме, остаток смешивают с EtOAc и дважды экстрагируют водой. Водную фазу насыщают K_2CO_3 , тщательно экстрагируют EtOAc и сушат над $MgSO_4$. После удаления осушителя и растворителя в виде черного масла остается продукт, который без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 380 мг (82,1% от теории). $C_{15}H_{18}N_2O_2$ ($M = 258,32$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 259; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 259. Время удерживания при ЖХВД: 2,49 мин (метод Б).

2.114.б. Метилвый эфир 5-(2-аминоэтил)-2-пирролидин-1-илметилбензойной кислоты.

К раствору 380 мг (1,47 ммоль) метилового эфира 5-цианометил-2-пирролидин-1-илметилбензойной кислоты в 20 мл метанольного раствора NH_3 добавляют 100 мг никеля Ренея и реакционную смесь в течение 27 ч гидрируют при давлении H_2 20 фунтов/кв.дюйм и при КТ. После этого катализатор отделяют вакуум-фильтрацией, отгоняют растворитель и остаток без очистки используют в последующей реакции.

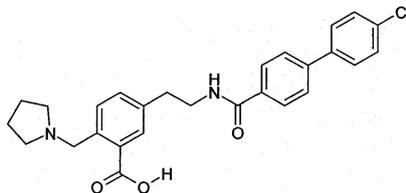
Выход: 330 мг (85,5% от теории). $C_{15}H_{22}N_2O_2$ ($M = 262,36$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 263; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 263. Время удерживания при ЖХВД: 1,40 мин (метод А).

2.114.в. Метилвый эфир 5-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-2-пирролидин-1-илметилбензойной кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 330 мг (1,26 ммоль) метилового эфира 5-(2-аминоэтил)-2-пирролидин-1-илметилбензойной кислоты и 293 мг (1,26 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 315 мг (52,5% от теории). $C_{28}H_{29}ClN_2O_3$ ($M = 477,01$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 477/479; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 477/479. Время удерживания при ЖХВД: 6,82 мин (метод А).

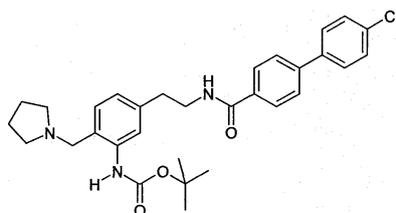
Пример 2.115. 5-{2-[(4'-Хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-2-пирролидин-1-илметилбензойная кислота.



Указанное соединение получают аналогично примеру 2.111.а из 310 мг (0,65 ммоль) метилового эфира 5-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-2-пирролидин-1-илметилбензойной кислоты.

Выход: 85 мг (28,2% от теории). $C_{27}H_{27}ClN_2O_3$ ($M = 462,98$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 463/465; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 463/465. Время удерживания при ЖХВД: 6,30 мин (метод А).

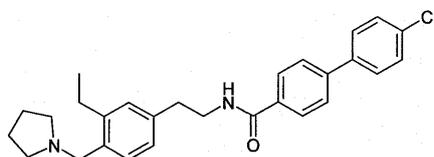
Пример 2.116. трет-Бутиловый эфир (5-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-2-пирролидин-1-илметилфенил)карбаминовой кислоты.



К раствору 740 мг (1,6 ммоль) 5-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-2-пирролидин-1-илметилбензойной кислоты в 10 мл трет-бутанола добавляют 0,27 мл (1,92 ммоль) триэтиламина и 0,41 мл (1,92 ммоль) дифенилового эфира азидофосфорной кислоты и реакцию смесь в течение 5 ч нагревают с обратным холодильником. Далее концентрируют в вакууме, остаток смешивают с CH_2Cl_2 , экстрагируют 1н. раствором NaOH и органическую фазу сушат над MgSO_4 . После удаления осушителя и растворителя остаток очищают хроматографией на силикагеле.

Выход: 85 мг (28,2% от теории). $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_3$ ($M = 534,10$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 534/536; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 534/536. Время удерживания при ЖХВД: 4,82 мин (метод Б).

Пример 2.117. [2-(3-Этил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.117.а. (4-Пирролидин-1-илметил-3-триметилсиланилэтилфенил)ацетонитрил.

Суспензию 0,36 г (1,29 ммоль) (3-бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)ацетонитрила (см. пример 2.107.г), 0,36 мл (2,58 ммоль) триметилсилилацетилена, 0,36 мл (2,58 ммоль) триэтиламина, 25 мг (0,13 ммоль) CuI и 0,15 г (0,13 ммоль) тетракис(трифенилфосфин)палладия в 3 мл ДМФ в течение 15 мин перемешивают в микроволновой печи (СЕМ) при 100°C и мощности излучения 200 Вт. После охлаждения реакционной смеси ее смешивают с насыщенным раствором NaCl , тщательно экстрагируют EtOAc и органическую фазу сушат над MgSO_4 . После удаления осушителя и растворителя остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc).

Выход: 50 мг (13,1% от теории). $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Si}$ ($M = 296,49$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 297; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 297. Время удерживания при ЖХВД: 6,39 мин (метод А).

2.117.б. 2-(3-Этил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламин.

К раствору 50 мг (0,17 ммоль) (4-пирролидин-1-илметил-3-триметилсиланилэтилфенил) ацетонитрила в 5 мл метанольного раствора NH_3 добавляют 20 мг никеля Ренея и реакционную смесь в течение 22 ч встряхивают при КТ и давлении H_2 3 бара. После этого катализатор отделяют вакуум-фильтрацией и растворитель отгоняют в вакууме. Сырой продукт без очистки используют в последующей реакции.

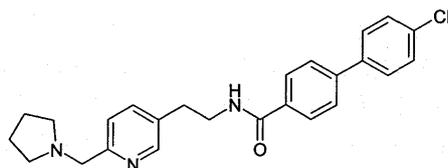
Выход: 39 мг (100% от теории). $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2$ ($M = 232,37$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 233; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 233.

2.117.в. [2-(3-Этил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 40 мг (0,17 ммоль) 2-(3-этил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 48 мг (0,21 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 2 мг (2,6% от теории). $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 447,03$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 447/449; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 447/449. Время удерживания при ЖХВД: 6,87 мин (метод А).

Пример 2.118. [2-(6-Пирролидин-1-илметилпиридин-3-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.118.а. Метилвый эфир 6-дибромметилникотиновой кислоты.

К раствору 38,96 г (0,25 моля) метилового эфира 6-метилникотиновой кислоты в 1 л CCl_4 добавляют 53,4 г (0,3 моля) N-бромсукцинимид и 2 г дибензоилпероксида и реакционную смесь в течение ночи нагревают с обратным холодильником. Затем дополнительно добавляют 26,7 г (0,15 моля) N-бромсукцинимид и 1 г дибензоилпероксида и реакционную смесь еще в течение 24 ч нагревают с об-

ратным холодильником. После охлаждения реакционной смеси осадок отделяют вакуум-фильтрацией, отгоняют растворитель и остаток очищают хроматографией.

Выход: 15,0 г (19,4% от теории). $C_8H_7Br_2NO_2$ ($M = 308,96$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 308/310/312; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 308/310/312. Значение R_f : 0,6 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 8:2).

2.118.б. Метилловый эфир 6-диметоксиметилникотиновой кислоты.

13,9 мл NaOMe в MeOH (30%-ном, 75 ммоль) в 100 мл MeOH нагревают до кипения. Затем к кипящему раствору по каплям добавляют раствор 11,0 г (34,1 ммоль) метилового эфира 6-дибромметилникотиновой кислоты в 10 мл MeOH и в течение ночи нагревают с обратным холодильником. Для полного завершения реакции дополнительно добавляют 1,5 мл (8,1 ммоль) раствора NaOMe и продолжают нагревать с обратным холодильником еще в течение 24 ч. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток смешивают с разбавленным раствором $KHSO_4$, нейтрализуют разбавленным раствором $NaHCO_3$, тщательно экстрагируют EtOAc, органическую фазу промывают водой и сушат над $MgSO_4$. После удаления осушителя и растворителя остаток без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 5,0 г (69,5% от теории). $C_{10}H_{13}NO_4$ ($M = 211,22$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 212; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 212. Значение R_f : 0,44 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 6:4).

2.118.в. 6-Диметоксиметилникотиновая кислота.

К раствору 2,8 г (13,26 ммоль) метилового эфира 6-диметоксиметилникотиновой кислоты в 50 мл MeOH добавляют 15 мл 1н. раствора NaOH и перемешивают в течение 24 ч при КТ. Затем реакционную смесь нейтрализуют 15 мл 1н. HCl, концентрируют в вакууме, остаток растирают с MeOH/ТГФ, осадок отделяют вакуум-фильтрацией и концентрируют фильтрат. Полученный продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 2,6 г (99,4% от теории). $C_9H_{11}NO_4$ ($M = 197,19$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 198; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 198. Время удерживания при ЖХВД: 3,65 мин (метод А).

2.118.г. (6-Диметоксиметилпиридин-3-ил)метанол.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.109.е из 2,7 г (13,7 ммоль) 6-диметоксиметилникотиновой кислоты с использованием ТГФ в качестве растворителя и трет-бутилметилового эфира для экстракции.

Выход: 2,1 г (83,7% от теории). $C_9H_{13}NO_3$ ($M = 183,21$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 184; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 184. Время удерживания при ЖХВД: 2,85 мин (метод А).

2.118.д. 5-Хорметил-2-диметоксиметилпиридин.

К охлажденному до 0°C раствору 500 мг (2,73 ммоль) (6-диметоксиметилпиридин-3-ил)метанола в 10 мл CH_2Cl_2 медленно по каплям добавляют 0,3 мл (4,14 ммоль) тионилхлорида, растворенного в небольшом количестве CH_2Cl_2 , и перемешивают в течение последующих 30 мин при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 , промывают холодным раствором $NaHCO_3$ и сушат над $MgSO_4$. После удаления осушителя и растворителя остаток без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 500 мг (90,8% от теории). $C_9H_{12}ClNO_2$ ($M = 201,65$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 202/204; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 202/204. Значение R_f : 0,3 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 6:4).

2.118.е. (6-Диметоксиметилпиридин-3-ил)ацетонитрил.

К 5,21 г (80 ммоль) KCN в 5,2 мл воды добавляют 20 мл ДМСО, после чего при 80°C по каплям добавляют раствор 500 мг (2,48 ммоль) 5-хорметил-2-диметоксиметилпиридина в 10 мл ДМСО и реакционную смесь выдерживают в течение последующего часа при 80°C. Далее смесь сливают в 200 мл воды, насыщают NaCl, тщательно экстрагируют EtOAc, органическую фазу сушат над $MgSO_4$ и фильтруют через активированный уголь. Фильтрат концентрируют и остаток очищают хроматографией на силикагеле ($CH_2Cl_2/MeOH$ в соотношении 9:1).

Выход: 330 мг (69,2% от теории). $C_{10}H_{12}N_2O_2$ ($M = 192,22$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 193; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 193. Значение R_f : 0,48 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH$ в соотношении 9:1).

2.118.ж. 2-(6-Диметоксиметилпиридин-3-ил)этиламин.

К раствору 330 мг (1,72 ммоль) (6-диметоксиметилпиридин-3-ил)ацетонитрила в 10 мл метанольного раствора NH_3 добавляют 50 мг никеля Ренея и реакционную смесь в течение 15 ч гидрируют в автоклаве Парра при 30°C и давлении H_2 3 бара. После этого катализатор отфильтровывают, растворитель выпаривают в вакууме и остаток без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 340 мг (100% от теории). $C_{10}H_{16}N_2O_2$ ($M = 196,25$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 197; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 197. Время удерживания при ЖХВД: 1,3 мин (метод А).

2.118.з. [2-(6-Диметоксиметилпиридин-3-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 340 мг (1,73 ммоль) 2-(6-

диметоксиметилпиридин-3-ил)этиламина и 419 мг (1,80 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 210 мг (28,4% от теории). $C_{23}H_{23}ClN_2O_3$ ($M = 410,90$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 411/413; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 411/413. Значение R_f : 0,4 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 9:1:0,1).

2.118.и. [2-(6-Формилпиридин-3-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К раствору 205 мг (0,5 ммоль) [2-(6-диметоксиметилпиридин-3-ил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты в 10 мл MeOH добавляют 5 мл 12%-ной HCl и реакционную смесь в течение 4 ч перемешивают при КТ, после чего ее нагревают до 80°C и оставляют на ночь при этой температуре. Далее вновь добавляют 2,5 мл 12%-ной HCl, выдерживают при 80°C еще в течение 8 ч, после чего нагревают до 100°C и оставляют на ночь при этой температуре. Затем реакционную смесь смешивают с 50 мл воды, значение pH устанавливают на 8 с помощью раствора Na_2CO_3 , тщательно экстрагируют CH_2Cl_2 и органическую фазу сушат над $MgSO_4$. После удаления осушителя и растворителя остаток без очистки используют в последующей реакции.

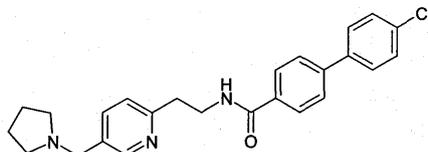
Выход: 180 мг (98,7% от теории). $C_{21}H_{17}ClN_2O_2$ ($M = 364,84$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 365/367; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 365/367. Время удерживания при ЖХВД: 5,25 мин (метод А).

2.118.к. [2-(6-Пирролидин-1-илметилпиридин-3-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К раствору 180 мг (0,49 ммоль) [2-(6-формилпиридин-3-ил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты в 5 мл ацетонитрила добавляют 50 мкл (0,6 ммоль) пирролидина, 37,7 мг (0,6 ммоль) $NaBH_3CN$ и 2 мл MeOH, после чего значение pH устанавливают на 5-6 с помощью ледяной уксусной кислоты и перемешивают в течение 5 ч при КТ. Затем реакционную смесь подкисляют 1-молярным раствором $KHSO_4$, подщелачивают 2-молярным раствором Na_2CO_3 , тщательно экстрагируют CH_2Cl_2 и органическую фазу сушат над $MgSO_4$. После удаления осушителя и растворителя остаток очищают хроматографией на силикагеле ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 9:1:0,1).

Выход: 25 мг (12,1% от теории). $C_{25}H_{26}ClN_3O$ ($M = 419,96$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 420/422; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 420/422. Значение R_f : 0,2 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.119. [2-(5-Пирролидин-1-илметилпиридин-2-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.119.а. Метилловый эфир 6-гидроксиметилникотиновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.109.е из 5,0 г (27,6 ммоль) 5-метилового эфира пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты с использованием ТГФ в качестве растворителя и с использованием трет-бутилметилового эфира для экстракции.

Выход: 2,0 г (43,3% от теории). $C_8H_9NO_3$ ($M = 167,17$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 168; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 168. Значение R_f : 0,2 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH$ в соотношении 95:5).

2.119.б. Метилловый эфир 6-хлорметилникотиновой кислоты.

К охлажденному до 0°C раствору 2,0 г (11,96 ммоль) метилового эфира 6-гидроксиметилникотиновой кислоты в 100 мл CH_2Cl_2 добавляют 1,06 мл (13 ммоль) пиридина, а затем медленно по каплям добавляют 1,08 мл (13 ммоль) тионилхлорида. Далее перемешивают в течение последующего часа при 0°C, после чего смеси дают медленно нагреться до КТ. Для полного завершения реакции вновь добавляют 1 мл (12 ммоль) тионилхлорида и затем перемешивают в течение 1 ч при КТ. После этого реакционную смесь смешивают с водой, органическую фазу отделяют, промывают ее разбавленным раствором $NaHCO_3$ и водой и сушат над $MgSO_4$. Далее фильтруют через активированный уголь и растворитель выпаривают в вакууме. Полученный продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 1,7 г (65,1% от теории). $C_8H_8ClNO_2$ ($M = 185,61$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 186/188; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 186/188. Время удерживания при ЖХВД: 6,7 мин (метод А).

2.119.в. Метилловый эфир 6-цианометилникотиновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.118.е из метилового эфира 1,5 г (8,08 ммоль) 6-хлорметилникотиновой кислоты и 5,2 г (80 ммоль) KCN, при этом для очистки хроматографией на силикагеле в качестве элюента используют смесь циклогексан/EtOAc в соотношении 8:2.

Выход: 220 мг (15,5% от теории). $C_9H_8N_2O_2$ ($M = 176,18$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 177; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 177. Значение R_f : 0,6 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 1:1).

2.119.г. Метилловый эфир 6-(2-аминоэтил)никотиновой кислоты.

К раствору 75 мг (0,43 ммоль) метилового эфира 6-цианометилникотиновой кислоты в 5 мл мета-

нольного раствора NH_3 добавляют 20 мг никеля Ренея и реакционную смесь в течение 6 ч гидрируют в автоклаве Парра при 30°C и давлении H_2 3 бара. После этого катализатор отфильтровывают, растворитель выпаривают в вакууме и остаток без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 70 мг (90,3% от теории). $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M = 180,21$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 181; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 181. Время удерживания при ЖХВД: 2,5 мин (метод А).

2.119.д. Метилловый эфир 6-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}никотиновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 70 мг (0,39 ммоль) метилового эфира 6-(2-аминоэтил)никотиновой кислоты и 100 мг (0,43 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 150 мг (88,3% от теории). $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($M = 394,86$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 395/397; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 395/397. Время удерживания при ЖХВД: 8,6 мин (метод А).

2.119.е. 6-{2-[(4'-Хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}никотиновая кислота.

К раствору 150 мг (0,38 ммоль) метилового эфира 6-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}никотиновой кислоты в 25 мл MeOH добавляют 0,8 мл 1-молярного раствора NaOH и реакционную смесь в течение 1 ч нагревают с обратным холодильником. Далее нейтрализуют 0,8 мл 1н. HCl , концентрируют в вакууме, остаток размешивают с водой и осадок отделяют вакуум-фильтрацией. Этот остаток затем растворяют в ТГФ, раствор сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 90 мг (62,2% от теории). $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($M = 380,83$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 381/383; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 381/383. Время удерживания при ЖХВД: 6,9 мин (метод А).

2.119.ж. [2-(5-Гидроксиметилпиридин-2-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.109.е из 90 мг (0,24 ммоль) 6-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}никотиновой кислоты с использованием ТГФ в качестве растворителя и с использованием трет-бутилметилового эфира для экстракции.

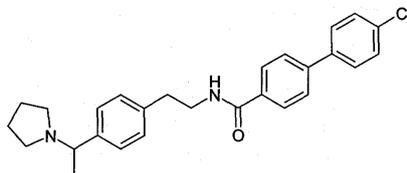
Выход: 50 мг (56,8% от теории). $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ($M = 366,85$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 367/369; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 367/369. Значение R_f : 0,5 (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ в соотношении 9:1).

2.119.з. [2-(5-Пирролидин-1-илметилпиридин-2-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

К охлажденному до 0°C раствору 50 мг (0,14 ммоль) [2-(5-гидроксиметилпиридин-2-ил)этил]амида 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты в 5 мл CH_2Cl_2 по каплям добавляют 22 мкл тионилхлорида и реакционной смеси дают медленно нагреться до КТ. После выдержки в течение 1 ч при КТ для полного завершения реакции по каплям дополнительно добавляют 22 мкл тионилхлорида и перемешивают в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляют 30 мл CH_2Cl_2 , смешивают со смесью воды со льдом, подщелачивают раствором NaHCO_3 , органическую фазу отделяют, промывают ее водой и сушат над MgSO_4 . После удаления осушителя к этому раствору добавляют 50 мкл (0,6 ммоль) пирролидина и реакционную смесь оставляют на ночь перемешиваться при КТ. Далее концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью ЖХВД.

Выход: 2,4 мг (4,1% от теории). $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 419,96$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 420/422; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 420/422. Значение R_f : 0,3 (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ в соотношении 9:1). Время удерживания при ЖХВД: 6,0 мин (метод А).

Пример 2.120. {2-[4-(1-Пирролидин-1-илэтил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.120.а. трет-Бутиловый эфир [2-(4-ацетилфенил)этил]карбаминовой кислоты.

К раствору 4,99 г (25 ммоль) 1-[4-(2-аминоэтил)фенил]этанона (используемого в виде гидрохлорида) в 100 мл CH_2Cl_2 добавляют 5,46 г (25 ммоль) ВОС-ангидрида, затем при КТ медленно по каплям добавляют 25 мл 1н. раствора NaOH и по завершении этой операции добавления перемешивают в течение 2 ч при КТ. Далее реакционную смесь фильтруют через целит, дважды промывают водой и сушат над MgSO_4 . Затем фильтруют через активированный уголь, концентрируют в вакууме и продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 6,4 г (97,2% от теории). $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ($M = 263,34$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 262; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 262. Значение R_f : 0,88 (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ в соотношении 9:1:0,1).

2.120.б. трет-Бутиловый эфир {2-[4-(1-гидроксиэтил)фенил]этил}карбаминовой кислоты.

К раствору 6,58 г (25 ммоль) трет-бутилового эфира [2-(4-ацетилфенил)этил]карбаминовой кислоты в 250 мл MeOH при КТ порциями добавляют 4,72 г (125 ммоль) NaBH₄ и реакционную смесь оставляют перемешиваться на выходные. Далее ее осторожно подкисляют раствором KHSO₄, тщательно экстрагируют трет-бутилметиловым эфиром, органическую фазу промывают насыщенным раствором NaCl и сушат над MgSO₄. После удаления осушителя и растворителя остается продукт в виде желтоватого масла, которое кристаллизуется при стоянии.

Выход: 5,4 г (81,4% от теории). C₁₅H₂₃NO₃ (M = 265,36). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 266; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 266. Значение R_f: 0,4 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 6:4).

2.120.в. трет-Бутиловый эфир {2-[4-(1-пирролидин-1-илэтил)фенил]этил}карбаминовой кислоты.

К охлажденному до 0°C раствору 2,89 г (10,89 ммоль) трет-бутилового эфира {2-[4-(1-гидроксиэтил)фенил]этил}карбаминовой кислоты в 50 мл CH₂Cl₂ и 1,25 мл триэтиламина по каплям добавляют 0,66 мл (8,5 ммоль) хлорангидрида метансульфоной кислоты, растворенного в 10 мл CH₂Cl₂. Далее перемешивают в течение 1 ч при этой температуре, после чего по каплям медленно добавляют раствор 1,4 мл (17 ммоль) пирролидина в 10 мл CH₂Cl₂. Затем реакционную смесь оставляют на ночь перемешиваться при КТ, после чего смешивают с разбавленным раствором KHSO₄, органическую фазу отделяют, дважды промывают ее разбавленным раствором KHSO₄, объединенные водные фазы подщелачивают раствором K₂CO₃ и тщательно экстрагируют трет-бутилметиловым эфиром. Объединенные органические фазы несколько раз промывают небольшим количеством воды и сушат над MgSO₄. После удаления осушителя и растворителя продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 0,3 г (8,7% от теории). C₁₉H₃₀N₂O₂ (M = 318,46). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 319; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 319. Значение R_f: 0,22 (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ в соотношении 9:1:0,1).

2.120.г. 2-[4-(1-Пирролидин-1-илэтил)фенил]этиламин.

К раствору 300 мг (0,94 ммоль) трет-бутилового эфира {2-[4-(1-пирролидин-1-илэтил)фенил]этил}карбаминовой кислоты в 20 мл CH₂Cl₂ добавляют 0,72 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают в течение 1 ч при КТ. Для полного завершения реакции вновь добавляют 0,72 мл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь в течение 1 ч выдерживают при КТ. После этого растворитель выпаривают в вакууме, остаток растворяют в воде, подщелачивают 2н. NaOH, тщательно экстрагируют EtOAc и органическую фазу сушат над MgSO₄. После удаления осушителя и растворителя продукт без очистки используют в последующей реакции.

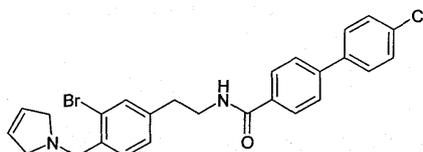
Выход: 150 мг (72,9% от теории). C₁₄H₂₂N₂ (M = 218,35). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 219; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 219. Значение R_f: 0,15 (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ в соотношении 8:2:0,2).

2.120.д. {2-[4-(1-Пирролидин-1-илэтил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 150 мг (0,69 ммоль) 2-[4-(1-пирролидин-1-илэтил)фенил]этиламина и 176 мг (0,76 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 150 мг (88,3% от теории). C₂₇H₂₉ClN₂O (M = 433,0). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 433/435; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 433/435. Время удерживания при ЖХВД: 6,33 мин (метод А).

Пример 2.121. {2-[3-Бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.121.а. [4-(2-Аминоэтил)-2-бромфенил]метанол.

К раствору 4 г (17,68 ммоль) (3-бром-4-гидроксиэтилфенил)ацетонитрила (см. пример 2.107.в) в 100 мл ТГФ и 50 мл метанольного раствора NH₃ добавляют 100 мг никеля Ренея и реакционную смесь в течение 5 ч встряхивают в автоклаве Парра при КТ и давлении H₂ 5 фунтов/кв.дюйм. После этого катализатор отфильтровывают, растворитель отгоняют и продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 3,8 г (93,4% от теории). C₉H₁₂BrNO (M = 230,11). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 230/232; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 230/232. Время удерживания при ЖХВД: 1,85 мин (метод А).

2.121.б трет-Бутиловый эфир [2-(3-бром-4-гидроксиэтилфенил)этил]карбаминовой кислоты.

К раствору 3,8 г (16,51 ммоль) [4-(2-аминоэтил)-2-бромфенил]метанола в 50 мл CH₂Cl₂ добавляют 17 мл 1-молярного раствора ВОС-ангидрида в CH₂Cl₂ и реакционную смесь оставляют на ночь перемешиваться при КТ. Далее разбавляют 100 мл разбавленного раствора KHSO₄, органическую фазу отделяют, промывают ее разбавленным раствором NaHCO₃ и водой и сушат над MgSO₄. После удаления осу-

шителя и растворителя остаток очищают хроматографией на силикагеле.

Выход: 2,3 г (42,2% от теории). $C_{14}H_{20}BrNO_3$ ($M = 330,22$). Значение R_f : 0,44 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 6:4).

2.121.в. трет-Бутиловый эфир [2-(3-бром-4-хлорметилфенил)этил]карбаминовой кислоты.

К охлажденному до 0°C раствору 1,98 г (6,0 ммоль) трет-бутилового эфира [2-(3-бром-4-гидроксиметилфенил)этил]карбаминовой кислоты в 50 мл CH_2Cl_2 и 0,53 мл пиридина медленно по каплям добавляют 0,54 мл (6,5 ммоль) тионилхлорида, перемешивают в течение последующего часа при 0°C и затем нагревают до КТ. После этого реакционную смесь смешивают с водой, органическую фазу промывают разбавленным раствором $KHSO_4$ и водой и сушат над $MgSO_4$. Полученный после фильтрации через активированный уголь и удаления растворителя продукт без очистки используют в последующей реакции.

Выход: 2,0 г (95,6% от теории). $C_{14}H_{19}BrClNO_2$ ($M = 348,67$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 348/350/352; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 348/350/352. Значение R_f : 0,6 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 6:4).

2.121.г. трет-Бутиловый эфир {2-[3-бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}карбаминовой кислоты.

К суспензии 1,9 г (5,45 ммоль) трет-бутилового эфира [2-(3-бром-4-хлорметилфенил)этил]карбаминовой кислоты и 2,5 г (18,1 ммоль) K_2CO_3 в 50 мл ацетонитрила добавляют 0,84 мл (11 ммоль) 2,5-дигидро-1Н-пиррола и реакционную смесь оставляют на ночь перемешиваться при КТ. После этого суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на силикагеле.

Выход: 0,5 г (24,1% от теории). $C_{18}H_{25}BrN_2O_2$ ($M = 381,32$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 381/383; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 381/383. Значение R_f : 0,58 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH$ в соотношении 8:2).

2.121.д. 2-[3-Бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этиламин.

К раствору 500 мг (1,31 ммоль) трет-бутилового эфира {2-[3-бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}карбаминовой кислоты в 50 мл CH_2Cl_2 добавляют 5 мл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь в течение 2 ч перемешивают при КТ. Далее концентрируют в вакууме, смешивают с водой и CH_2Cl_2 , значение pH устанавливают на щелочное с помощью раствора K_2CO_3 , органическую фазу отделяют и ее вновь промывают водой. Далее концентрируют в вакууме и продукт очищают хроматографией на силикагеле.

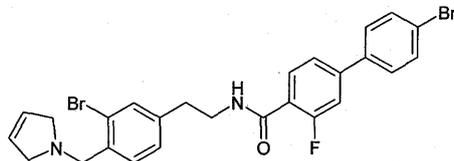
Выход: 350 мг (95,0% от теории). $C_{13}H_{17}BrN_2$ ($M = 281,20$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 281/283; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 281/283. Значение R_f : 0,08 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 95:5:0,5).

2.121.е. {2-[3-Бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 141 мг (0,5 ммоль) 2-[3-бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этиламина и 116 мг (0,5 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 140 мг (56,5% от теории). $C_{26}H_{24}BrClN_2O$ ($M = 495,85$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 495/497/499; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 495/497/499. Время удерживания при ЖХВД: 6,6 мин (метод А).

Пример 2.122. {2-[3-Бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-бром-3-фторбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.122.а. 4'-Бром-3-фторбифенил-4-карбоновая кислота.

К раствору 1,1 г (5 ммоль) 4-бром-2-фторбензойной кислоты в 5 мл ДМФ и 5 мл диоксана последовательно добавляют 1,04 г (5 ммоль) 4-бромфенилбороновой кислоты, 115 мг (0,1 ммоль) тетракис(трифенилфосфин)палладия и 2 мл 2-молярного раствора Na_2CO_3 и реакционную смесь в течение 2 ч нагревают с обратным холодильником. Для полного завершения реакции вновь смешивают с 250 мг (1,25 ммоль) 4-бромфенилбороновой кислоты и нагревают с обратным холодильником еще в течение 2 ч. Затем реакционную смесь в горячем состоянии фильтруют через стекловолнистый фильтр, промывают водой, подкисляют разбавленным раствором $KHSO_4$, образовавшийся осадок отделяют вакуум-фильтрацией и промывают водой. Остаток растирают с ацетонитрилом и небольшим количеством $MeOH$, отфильтровывают не растворившееся вещество, фильтрат концентрируют, остаток растирают с $MeOH$ и продукт отделяют вакуум-фильтрацией.

Выход: 140 мг (9,5% от теории). $C_{13}H_8BrFO_2$ ($M = 295,11$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$:

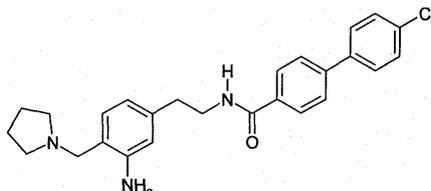
293/295; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 293/295. Значение R_f: 0,5 (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH в соотношении 9:1).

2.122.б. {2-[3-Бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-бром-3-фторбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 141 мг (0,5 ммоль) 2-[3-бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этиламина и 140 мг (0,47 ммоль) 4'-бром-3-фторбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 10 мг (3,8% от теории). C₂₆H₂₃Br₂FN₂O (M = 558,29). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 557/559/561; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 557/559/561. Время удерживания при ЖХВД: 7,0 мин (метод А).

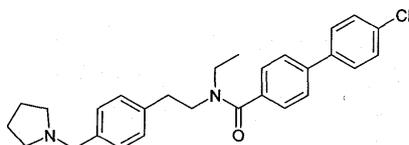
Пример 2.123. [2-(3-Амино-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



К раствору 40 мг (0,08 ммоль) трет-бутилового эфира (5-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}-2-пирролидин-1-илметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример 2.116) в 3 мл CH₂Cl₂ добавляют 0,12 мл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь оставляют перемешиваться на выходных при КТ. Далее концентрируют в вакууме, смешивают с полунасыщенным раствором NaHCO₃, экстрагируют EtOAc и органическую фазу сушат над MgSO₄. После удаления осушителя и растворителя остаток очищают с помощью ЖХВД.

Выход: 3 мг (7,3% от теории). C₂₆H₂₈ClN₃O·C₂H₅F₃O₂ (M = 548,01). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 434/436; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 434/436. Время удерживания при ЖХВД: 5,35 мин (Stable Bond C18, 3,5 мкм, вода/ацетонитрил/муравьиная кислота в соотношении 6:4:0,015).

Пример 2.124. Этил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.124.а. Этил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амин.

К раствору 204 мг (1,0 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 0,17 мл триэтиламина в 5 мл ТГФ по каплям добавляют раствор 89 мкл (1,1 ммоль) этилиодида в 1 мл ТГФ и реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при КТ. Далее смешивают с насыщенным раствором NaHCO₃, экстрагируют EtOAc и органическую фазу сушат над MgSO₄. После удаления осушителя и растворителя остаток без очистки используют в последующей реакции.

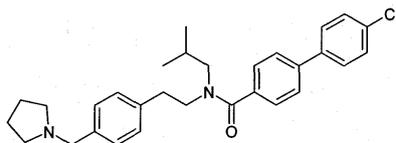
Выход: 70 мг (30,1% от теории).

2.124.б. Этил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 70 мг (0,3 ммоль) этил [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амина и 81 мг (0,35 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 20 мг (14,9% от теории). C₂₈H₃₁ClN₂O (M = 447,03). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 447/449; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 447/449. Время удерживания при ЖХВД: 6,92 мин (метод А).

Пример 2.125. Изобутил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.125.а. Изобутил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амин.

Раствор 204 мг (1,0 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 91 мкл (1,0 ммоль) изомасляного альдегида в 20 мл ТГФ слегка подкисляют ледяной уксусной кислотой, смешивают с 253 мг (1,2 ммоль) NaBH(OAc)₃ и оставляют на ночь перемешиваться при КТ. Затем реакционную смесь смешивают с полунасыщенным раствором NaHCO₃, тщательно экстрагируют EtOAc, водную фазу насыщают K₂CO₃ и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические фазы сушат над MgSO₄. После удаления осушителя и растворителя остаток без очистки используют в последующей реакции.

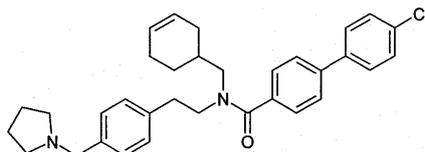
Выход: 250 мг (96,0% от теории). $C_{17}H_{28}N_2$ ($M = 260,43$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 261; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 261. Значение R_f : 0,4 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 8:2:0,2).

2.125.б. Изобутил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 250 мг (0,96 ммоль) изобутил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амина и 244 мг (1,05 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 67 мг (14,7% от теории). $C_{30}H_{35}ClN_2O$ ($M = 475,08$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 475/477; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 475/477. Время удерживания при ЖХВД: 7,67 мин (метод А).

Пример 2.126. Циклогекс-3-енилметил-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.126.а. Циклогекс-3-енилметил-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.125.а из 204 мг (1,0 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 114 мкл (1,0 ммоль) 1,2,3,6-тетрагидробензальдегида.

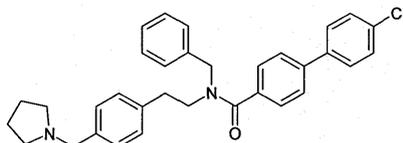
Выход: 100 мг (33,5% от теории). $C_{20}H_{30}N_2$ ($M = 298,48$). Значение R_f : 0,2 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 8:2:0,2).

2.126.б. Циклогекс-3-енилметил-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 100 мг (0,34 ммоль) циклогекс-3-енилметил-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амина и 86 мг (0,37 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 46 мг (26,8% от теории). $C_{33}H_{37}ClN_2O$ ($M = 513,13$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 513/515; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 513/515. Время удерживания при ЖХВД: 8,20 мин (метод А).

Пример 2.127. Бензил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.127.а. Бензил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.125.а из 204 мг (1,0 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 102 мкл (1,0 ммоль) бензальдегида.

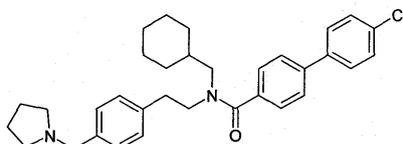
Выход: 160 мг (54,3% от теории). $C_{20}H_{26}N_2$ ($M = 294,44$). Значение R_f : 0,28 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 8:2:0,2).

2.127.б. Бензил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 160 мг (0,54 ммоль) бензил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амина и 140 мг (0,60 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 16 мг (5,8% от теории). $C_{33}H_{33}ClN_2O$ ($M = 509,10$). Рассч.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 509/511; обнаруж.: молекулярный пик $(M+H)^+$: 509/511. Время удерживания при ЖХВД: 7,51 мин (метод А).

Пример 2.128. Циклогексилметил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.128.а. Циклогексилметил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.125.а из 204 мг (1,0 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 121 мкл (1,0 ммоль) циклогексанкарбальдегида.

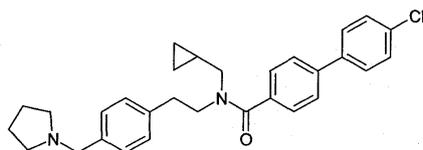
Выход: 100 мг (33,3% от теории). $C_{20}H_{32}N_2$ ($M = 300,49$). Значение R_f : 0,18 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 8:2:0,2).

2.128.б. Циклогексилметил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 100 мг (0,33 ммоль) циклогексилметил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амина и 86 мг (0,37 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 70 мг (40,8% от теории). $C_{33}H_{33}ClN_2O$ ($M = 515,15$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 515/517; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 515/517. Время удерживания при ЖХВД: 8,63 мин (метод А).

Пример 2.129. Циклопропилметил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.



2.129.а. Циклопропилметил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амин.

Указанное соединение получают аналогично примеру 2.125.а из 204 мг (1,0 ммоль) 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина и 75 мкл (1,0 ммоль) циклопропанкарбальдегида.

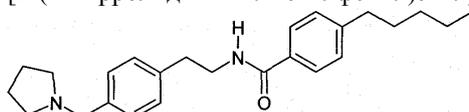
Выход: 100 мг (38,7% от теории). $C_{17}H_{26}N_2$ ($M = 258,41$). Значение R_f : 0,30 (силикагель, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ в соотношении 8:2:0,2).

2.129.б. Циклопропилметил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 100 мг (0,39 ммоль) циклопропилметил[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амина и 100 мг (0,43 ммоль) 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.

Выход: 23 мг (12,6% от теории). $C_{30}H_{33}ClN_2O$ ($M = 473,06$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 473/475; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 473/475. Время удерживания при ЖХВД: 7,45 мин (метод А).

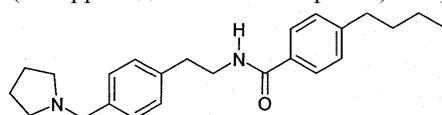
Пример 2.130. 4-Пентил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль) и 4-пентилбензойной кислоты (96 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 75 мг (39,6% от теории). $C_{25}H_{34}N_2O$ ($M = 378,56$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 379; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 379. Время удерживания при ЖХВД: 6,5 мин (метод А).

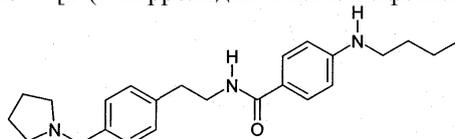
Пример 2.131. 4-Бутил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль) и 4-бутилбензойной кислоты (89 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 60 мг (32,9% от теории). $C_{24}H_{32}N_2O$ ($M = 364,54$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 365; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 365. Время удерживания при ЖХВД: 6,0 мин (метод А).

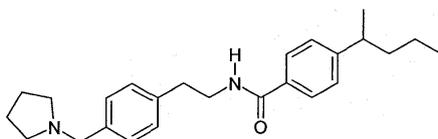
Пример 2.132. 4-Бутиламино-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (204 мг, 1,0 ммоль) и 4-бутиламинобензойной кислоты (155 мг, 0,80 ммоль).

Выход: 30 мг (9,9% от теории). $C_{24}H_{33}N_3O$ ($M = 379,55$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 380; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 380. Время удерживания при ЖХВД: 6,0 мин (метод А).

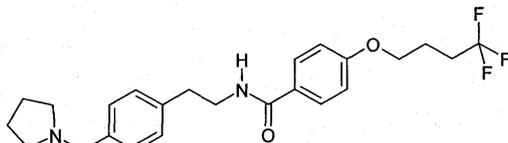
Пример 2.133. 4-(1-Метилбутил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (82 мг, 0,40 ммоль) и 4-(1-метилбутил)бензойной кислоты (75 мг, 0,39 ммоль).

Выход: 40 мг (27,1% от теории). $C_{24}H_{32}N_2O$ ($M = 378,56$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 379; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 379. Время удерживания при ЖХВД: 4,3 мин (метод Б).

Пример 2.134. N-[2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]-4-(4,4,4-трифторбутоксид)бензамид.



2.134.а. Метилловый эфир 4-(4,4,4-трифторбутоксид)бензойной кислоты.

К раствору 304 мг (2,0 ммоль) метилового эфира 4-гидроксибензойной кислоты в 10 мл ДМФ добавляют 608 мг (4,4 ммоль) K_2CO_3 , а затем 382 мг (2,0 ммоль) 1-бром-4,4,4-трифторбутана. Смесь оставляют на ночь перемешиваться при КТ, после чего вновь смешивают с 1-бром-4,4,4-трифторбутаном и перемешивают в течение последующих 24 ч при КТ. Затем реакционный раствор разбавляют водой и дважды тщательно экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт без дополнительной очистки используют в реакции на следующей стадии.

Выход: 500 мг (95,3% от теории). $C_{12}H_{13}F_3O_3$ ($M = 262,23$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 263; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 263. Значение R_f : 0,9 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 6:4).

2.134.б. 4-(4,4,4-Трифторбутоксид)бензойная кислота.

К раствору 500 мг (1,9 ммоль) метилового эфира 4-(4,4,4-трифторбутоксид)бензойной кислоты в 7 мл ТГФ добавляют 10,0 мл (10,0 ммоль) 1-молярного раствора едкого натра. Смесь перемешивают в течении 8 ч при нагревании с обратным холодильником. После этого ТГФ удаляют в вакууме и остаток подкисляют соляной кислотой. Образовавшийся осадок после фильтрации сушат на воздухе.

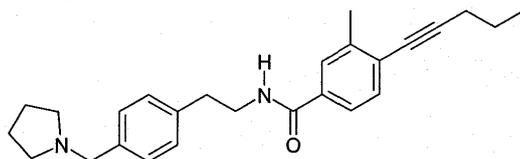
Выход: 350 мг (73,9% от теории). $C_{11}H_{11}F_3O_3$ ($M = 248,20$). Рассч.: молекулярный пик ($M-H$)⁻: 247; обнаруж.: молекулярный пик ($M-H$)⁻: 247. Время удерживания при ЖХВД: 7,5 мин (метод А).

2.134.в. N-[2-(4-Пирролидин-1-илметилфенил)этил]-4-(4,4,4-трифторбутоксид)бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль) и 4-(4,4,4-трифторбутоксид)бензойной кислоты (124 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 37 мг (17,0% от теории). $C_{24}H_{29}F_3N_2O_2$ ($M = 434,51$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 435; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 435. Время удерживания при ЖХВД: 5,8 мин (метод А).

Пример 2.135. 3-Метил-4-пент-1-инил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



2.135.а. Метилловый эфир 3-метил-4-пент-1-инилбензойной кислоты К раствору 458 мг (2,0 ммоль) метилового эфира 4-бром-3-метилбензойной кислоты в 3,0 мл ДМФ последовательно добавляют 0,39 мл (4,0 ммоль) пентина, 0,56 мл (4,0 ммоль) триэтиламина, 70 мг (0,1 ммоль) хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) и 19 мг (0,1 ммоль) иодида меди(I). Затем реакционный раствор в течение 10 мин перемешивают в микроволновой печи при мощности излучения 200 Вт и температуре 65°C. Далее дополнительно добавляют 0,20 мл (2,0 ммоль) пентина и реакционный раствор перемешивают еще в течение 20 мин в микроволновой печи при мощности излучения 200 Вт и температуре 70°C. После этого смесь разбавляют 30 мл EtOAc, фильтруют через целит и фильтрат трижды промывают 50 мл воды. Объединенные органические экстракты сушат над $MgSO_4$, фильтруют через активированный уголь и растворитель удаляют в вакууме. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (циклогексан, а затем смесь циклогексан/этилацетат в соотношении 9:1).

Выход: 200 мг (46,2% от теории). $C_{14}H_{16}O_2$ ($M = 216,28$). Рассч.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 217; обнаруж.: молекулярный пик ($M+H$)⁺: 217. Время удерживания при ЖХВД: 6,8 мин (метод Б).

2.135.б. 3-Метил-4-пент-1-инилбензойная кислота.

К раствору 200 мг (0,93 ммоль) метилового эфира 3-метил-4-пент-1-инилбензойной кислоты в 3 мл метанола добавляют 3,0 мл (3,0 ммоль) 1-молярного раствора едкого натра. Далее смесь в течение 3 ч

перемешивают при нагревании с обратным холодильником. После этого реакционный раствор разбавляют водой и однократно экстрагируют 40 мл EtOAc. Водную фазу подкисляют 1-молярным раствором KHSO_4 и дважды экстрагируют 40 мл EtOAc. Объединенные органические фазы сушат над MgSO_4 . После удаления осушителя и растворителя сырой продукт без дополнительной очистки используют в реакции на следующей стадии.

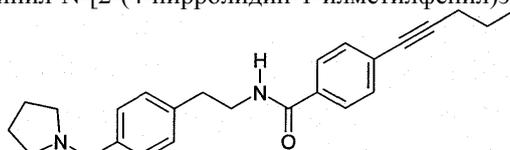
Выход: 50 мг (26,7% от теории). $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ ($M = 202,26$). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 201; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 201. Время удерживания при ЖХВД: 5,6 мин (метод Б).

2.135.в. 3-Метил-4-пент-1-инил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметил-фенил)этил] бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (51 мг, 0,25 ммоль) и 3-метил-4-пент-1-инилбензойной кислоты (50 мг, 0,25 ммоль).

Выход: 22 мг (22,9% от теории). $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ ($M = 388,558$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 389; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 389. Время удерживания при ЖХВД: 6,9 мин (метод А).

Пример 2.136. 4-Пент-1-инил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



2.136.а. Этиловый эфир 4-пент-1-инилбензойной кислоты.

К раствору 552 мг (2,0 ммоль) этилового эфира 4-иодбензойной кислоты в 3 мл ДМФ последовательно добавляют 0,39 мл (4 ммоль) 1-пентина, 0,56 мл триэтиламина, 70 мг (0,1 ммоль) хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) и 19 мг (0,1 ммоль) CuI . Затем реакционный раствор в течение 4 ч перемешивают при 80°C. Далее смесь разбавляют 30 мл EtOAc, фильтруют через целит, фильтрат трижды промывают водой порциями по 50 мл и сушат над MgSO_4 . После фильтрации через активированный уголь растворитель удаляют в вакууме. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (циклогексан, а затем смесь циклогексан/этилацетат в соотношении 9:1).

Выход: 150 мг (34,7% от теории). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($M = 216,282$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 217; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 217. Время удерживания при ЖХВД: 6,8 мин (метод Б).

2.136.б. 4-Пент-1-инилбензойная кислота.

К раствору 150 мг (0,69 ммоль) этилового эфира 4-пент-1-инилбензойной кислоты в 3 мл метанола добавляют 5,0 мл (5,0 ммоль) 1-молярного раствора едкого натра. Далее смесь перемешивают в течение 3 ч при нагревании с обратным холодильником. После этого реакционный раствор разбавляют водой и однократно экстрагируют 40 мл EtOAc. Водную фазу подкисляют 1-молярным раствором KHSO_4 и дважды экстрагируют 40 мл EtOAc. Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт без дополнительной очистки используют в реакции на следующей стадии.

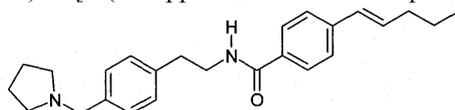
Выход: 150 мг (115% от теории). $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ ($M = 188,23$). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 187; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 187. Значение R_f : 0,2 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 8:2).

2.136.в. 4-Пент-1-инил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (163 мг, 0,80 ммоль) и 4-пент-1-инилбензойной кислоты (150 мг, 0,80 ммоль).

Выход: 122 мг (40,9% от теории). $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ ($M = 374,53$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 375; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 375. Значение R_f : 0,35 (силикагель, EtOAc/метанол/ NH_3 в соотношении 9:1:0,1).

Пример 2.137. (4-Пент-1-енил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



2.137.а. Метилловый эфир 4-пент-1-енилбензойной кислоты.

К раствору 1,08 г (2,2 ммоль) (4-метоксикарбонилбензил)трифенилфосфонийбромид в 20 мл ТГФ в атмосфере аргона при 0°C добавляют 246 мг (2,2 ммоль) трет-бутилата калия. Раствор оранжевого цвета перемешивают еще в течение 15 мин при 0°C, после чего смешивают с 0,18 мл (2,0 ммоль) масляного альдегида. Затем реакционный раствор в течение 3 ч кипятят с обратным холодильником, после чего разбавляют EtOAc. Органическую фазу дважды промывают водой, сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с диизопропиловым эфиром, фильтруют и фильтрат концентрируют. В последующем продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc в соотношении 6:4). Таким путем получают метилловый эфир 4-пент-1-енилбензойной кислоты в виде смеси E/Z-изомеров в соотношении 2:1.

Выход: 350 мг (56,5% от теории). $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($M = 204,27$). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 204;

обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 204. Значение R_f: 0,90 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 6:4).

2.137.б. 4-Пент-1-енилбензойная кислота.

К раствору 350 мг (1,71 ммоль) этилового эфира 4-пент-1-енилбензойной кислоты в 4 мл метанола добавляют 5,0 мл (5,0 ммоль) 1-молярного раствора едкого натра. Далее смесь перемешивают в течение 2 ч при нагревании с обратным холодильником. Затем растворитель удаляют в вакууме и остаток смешивают с 6-молярным раствором соляной кислоты. Образовавшийся осадок отделяют вакуум-фильтрацией и сушат при 35°C в сушильной камере с циркуляцией воздуха. В последующем продукт очищают фильтрацией через силикагелевую колонку (петролейный эфир/EtOAc в соотношении 6:4).

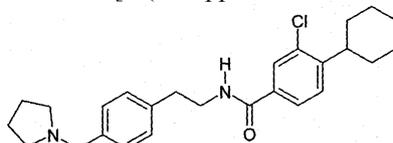
Выход: 300 мг (92,1% от теории). C₁₂H₁₄O₂ (M = 190,24). Рассч.: молекулярный пик (M-H)⁻: 189; обнаруж.: молекулярный пик (M-H)⁻: 189. Значение R_f: 0,4 (силикагель, петролейный эфир/EtOAc в соотношении 6:4).

2.137.в. (4-Пент-1-енил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.

Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (306 мг, 1,50 ммоль) и 4-пент-1-енилбензойной кислоты (300 мг, 1,56 ммоль) в виде смеси E/Z-изомеров в соотношении 2:1.

Выход: 130 мг (23,0% от теории). C₂₅H₃₂N₂O (M = 376,547). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 377; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 377. Время удерживания при ЖХВД: 6,9 мин (метод А).

Пример 2.138. 3-Хлор-4-циклогексил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид.



Указанное соединение получают в соответствии с общей методикой I из 2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этиламина (102 мг, 0,50 ммоль) и 3-хлор-4-циклогексилбензойной кислоты (119 мг, 0,50 ммоль).

Выход: 46 мг (21,6% от теории). C₂₆H₃₃ClN₂O (M = 425,019). Рассч.: молекулярный пик (M+H)⁺: 425/427; обнаруж.: молекулярный пик (M+H)⁺: 425/427. Время удерживания при ЖХВД: 4,7 мин (метод Б).

Ниже рассмотрены экспериментальные методы определения антагонистической в отношении МСН-рецептора активности предлагаемых в изобретении соединений. Помимо этих методов в тех же целях можно использовать и иные, известные специалисту в данной области экспериментальные методы определения антагонистической в отношении МСН-рецептора активности веществ, основанные, например, на определении степени ингибирования опосредуемого МСН-рецептором подавления продуцирования цАМФ в соответствии с методикой, описанной у Hoogdijn M. и др. в "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 296, 2002, сс. 698-701, а также на биосенсорном определении степени связывания МСН с его рецептором в присутствии антагонистических веществ на основе плазмонного резонанса в соответствии с методикой, описанной у Karlsson O.P. и Lofas S. в "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", *Anal. Biochem.* 300, 2002, сс. 132-138. Другие методы экспериментального определения антагонистической в отношении МСН-рецептора активности веществ представлены в указанных во вводной части настоящего описания литературных источниках и патентных документах, приведенное в которых описание таких экспериментальных методов включено тем самым в настоящее описание в качестве ссылки.

Опыт по определению связывания с МСН-1-рецептором

Метод:	связывание МСН с трансфектированными hМСН-1R-рецептором клетками
Вид:	человек
Опытные клетки:	стабильно трансфектированные hМСН-1R-рецептором клетки CHO/Galpha16
Результаты:	в виде значений IC ₅₀

Мембраны из стабильно трансфектированных человеческим hМСН-1R-рецептором клеток CHO/Galpha16 ресуспендируют с помощью шприца (с иглой размером 0,6×25 мм) и разбавляют в буфере для анализа (содержащем HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота) в концентрации 50 мМ, MgCl₂ в концентрации 10 мМ, ЭГТК (этиленгликольтетрауксусная кислота) в концентрации 2 мМ с pH 7,00, бычий сывороточный альбумин (без протеаз) в количестве 0,1%, бацитрацин в количестве 0,021%, апротинин в концентрации 1 мкг/мл, лейпептин в концентрации 1 мкг/мл и фосфорамидон в концентрации 1 мкМ) до концентрации в интервале от 5 до 15 мкг/мл. 200 мкл этой фракции мембран

(содержит от 1 до 3 мкг белка) в течение 60 мин инкубируют при комнатной температуре в присутствии ^{125}I -тирозилмеланинконцентрирующего гормона (^{125}I -МСН, имеющийся в продаже гормон, поставляемый фирмой NEN) в концентрации 100 пМ и в присутствии тестируемого соединения в возрастающей концентрации в конечном объеме, равном 250 мкл. После инкубации реакционную смесь фильтруют с использованием харвестера через обработанный 0,5%-ным раствором полиэтиленimina стекловолокнистый фильтр (GF/B, фирма Unifilter Packard). Связанную с мембранами задержанную на фильтре радиоактивность определяют затем после добавления сцинтиллятора (Packard Microscint 20) в соответствующем измерительном приборе (TopCount фирмы Packard).

Степень неспецифического связывания определяют на основе связанной радиоактивности в присутствии 1-микромольного МСН на протяжении периода инкубации.

Кривую зависимости степени связывания тестируемого соединения от его концентрации анализируют, предполагая наличие единственного сайта связывания рецептора.

Результаты

Не меченный радиоизотопом МСН конкурирует с меченым ^{125}I -МСН за связывание с рецептором при значении IC_{50} в пределах от 0,06 до 0,15 нМ. Значение KD радиолиганда составляет 0,156 нМ.

Опыт по мобилизации Ca^{2+} с использованием МСН-1-рецептора

Метод:	опыт по мобилизации кальция с человеческим МСН (планшет-ридер FLIPR ³⁸⁴)
Вид:	человек
Опытные клетки:	стабильно трансфектированные hМСН-1R-рецептором клетки CHO/Galpha16
Результаты:	1-й анализ: стимуляция в % по отношению к контролю (МСН в концентрации 10^{-6}M) 2-й анализ: в виде значений рКВ
Реагенты:	HBSS (сбалансированный солевой раствор Хенкса) (10- кратный) (фирма GIBCO) HEPES-буфер (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2- этансульфоновая кислота) (1-молярный) (фирма GIBCO) плуроник F-127 (фирма Molecular Probes) Fluo-4 (флуорохром) (фирма Molecular Probes) пробенецид (фирма Sigma) гормон МСН (фирма Bachem) бычий сывороточный альбумин (БСА, без протеаз) (фирма Serva) ДМСО (диметилсульфоксид) (фирма Serva) среда Хэма F12 (фирма BioWhittaker) ФТС (фетальная телячья сыворотка) (фирма BioWhittaker) L-глутамин (фирма GIBCO) гигромицин В (фирма GIBCO) PENStrep (стрептомицин) (фирма BioWhittaker) зеоцин (фирма Invitrogen)

Клонированные клетки CHO/Galpha16, стабильно трансфектированные hМСН-1R-рецептором, культивируют в культуральной среде Хэма F12 (с L-глутамином, фирма BioWhittaker, кат. № BE12-615F). Эта среда содержит на 500 мл 10% ФТС, 1% PENStrep, 5 мл L-глутамин (в виде 200-миллимолярного маточного раствора), 3 мл гигромицина В (50 мг/мл в забуференном фосфатом физиологическом растворе (ЗФР)) и 1,25 мл зеоцина (в виде маточного раствора в концентрации 100 мкг/мл). За день до эксперимента клетки высевают на 384-луночный титрационный микропланшет (с черными стенками и прозрачным дном, изготовитель: фирма Costar) с плотностью 2500 клеток на лунку и в течение ночи культивируют в среде описанного выше состава при 37°C, 5%-ном содержании CO_2 и 95%-ной относительной влажности воздуха. В день эксперимента клетки вместе с их культуральной средой, к которой добавляют Fluo-4 в концентрации 2 мМ и пробенецид в концентрации 4,6 мМ, культивируют в течение 45 мин при 37°C. После добавления флуоресцентного красителя клетки четырежды промывают буферным раствором Хенкса (1-кратный HBSS, HEPES в концентрации 20 мМ), к которому добавлен

пробенецид в количестве 0,07%. Тестируемые вещества разбавляют в буферном растворе Хенкса, смешанном с 2,5% ДМСО. Фоновую флуоресценцию не стимулированных клеток измеряют в планшет-ридере FLIPR³⁸⁴ (фирма Molecular Devices, длина волны возбуждения: 488 нм, длина волны испускания: в полосе пропускания шириной от 510 до 570 нм) в присутствии тестируемого вещества в 384-луночном титрационном микропланшете через пять минут после последней операции промывки. Для стимуляции клеток МСН разводят в буферном растворе Хенкса, дополненном 0,1% БСА, в течение 35 мин после последней операции промывки добавляют с помощью пипетки в лунки 384-луночного культурального планшета и затем в планшет-ридере FLIPR³⁸⁴ измеряют стимулированную гормоном МСН флуоресценцию.

Анализ данных

1-й анализ: мобилизацию клеточного Ca^{2+} определяют как максимум относительной флуоресценции за вычетом фоновой флуоресценции и выражают в процентном отношении к максимальной интенсивности сигнала, исходящего от контрольных клеток (МСН в концентрации 10^{-6} М). Этот анализ служит для выявления возможного агонистического действия тестируемого вещества.

2-й анализ: мобилизацию клеточного Ca^{2+} определяют как максимум относительной флуоресценции за вычетом фоновой флуоресценции и выражают в процентном отношении к максимальной интенсивности сигнала, исходящего от контрольных клеток (МСН в концентрации 10^{-6} М, интенсивность сигнала нормируют на 100%). Значения EC_{50} определяют графически на основе кривых зависимости эффекта от дозы МСН в присутствии и в отсутствие тестируемого вещества (в определенной концентрации), используя программу для построения и анализа кривых GraphPad Prism 2.01. На построенном таким путем графике кривая, отражающая зависимость стимуляции клеток гормоном МСН в присутствии антагонистов МСН, смещается вправо.

Степень ингибирования выражают в виде значения рКВ, рассчитываемого по следующей формуле:

$$pKB = \log(EC_{50}(\text{тестируемое в-во+МСН})/EC_{50}(\text{МСН}) - 1) - \log c_{(\text{тестируемое в-во})}$$

В обоих рассмотренных выше экспериментах предлагаемые в изобретении соединения, включая их соли, проявляют антагонистическое в отношении МСН-рецептора действие. В описанном выше опыте по связыванию с МСН-1-рецептором предлагаемые в изобретении соединения проявляют антагонистическую в отношении него активность в интервале концентраций от примерно 10^{-10} до 10^{-5} М, прежде всего от 10^{-9} до 10^{-6} М.

В описанном выше опыте по связыванию с МСН-1-рецептором были получены следующие значения IC_{50} :

Соединение из примера №	Значение IC_{50}
1.14	2,1 нМ
2.4	3,5 нМ

Соединение из примера №	Значение IC_{50}
2.12	30,5 нМ

Ниже представлены примеры лекарственных форм, в которых под "действующим веществом" имеется в виду одно или несколько предлагаемых в изобретении соединений, включая их соли. При применении предлагаемых в изобретении соединений в сочетании с одним или несколькими другими действующими веществами из числа рассмотренных выше термин "действующее вещество" охватывает в том числе и подобные другие действующие вещества.

Пример 3. Капсулы с порошком для ингаляции, содержащие 1 мг действующего вещества

Состав из расчета на 1 капсулу:

действующее вещество	1,0 мг
лактоза	20,0 мг
твёрдожелатиновые капсулы	<u>50,0 мг</u>
	71,0 мг

Получение: действующее вещество измельчают до частиц требуемого для ингаляции размера. Измельченное действующее вещество смешивают до гомогенности с лактозой. Эту смесь расфасовывают в твёрдожелатиновые капсулы.

Пример 4. Ингаляционный раствор, содержащий 1 мг действующего вещества, для ингалятора типа RespiMat®.

Состав из расчета на одну порцию, выдаваемую в виде распыляемой струи:

действующее вещество	1,0 мг
бензалконийхлорид	0,002 мг
динатрийэдетат	0,0075 мг
очищенная вода	до 15,0 мкл

Получение: действующее вещество и бензалконийхлорид растворяют в воде и расфасовывают в сменные баллончики, предназначенные для ингалятора типа Respirimat®.

Пример 5. Ингаляционный раствор, содержащий 1 мг действующего вещества, для ингалятора с распылителем.

Состав из расчета на содержимое 1 флакончика:

действующее вещество	0,1 г
хлорид натрия	0,18 г
бензалконийхлорид	0,002 г
очищенная вода	до 20,0 мл

Получение: действующее вещество, хлорид натрия и бензалконийхлорид растворяют в воде.

Пример 6. Дозированный аэрозоль с пропеллентом, содержащий 1 мг действующего вещества.

Состав из расчета на одну порцию, выдаваемую в виде распыляемой струи:

действующее вещество	1,0 мг
лецитин	0,1%
пропеллент	до 50,0 мкл

Получение: микронизированное действующее вещество суспендируют до гомогенности в смеси из лецитина и пропеллента. Полученную суспензию расфасовывают в находящийся под давлением аэрозольный баллончик с клапаном-дозатором.

Пример 7. Назальный спрей, содержащий 1 мг действующего вещества.

Состав:

действующее вещество	1,0 мг
хлорид натрия	0,9 мг
бензалконийхлорид	0,025 мг
динатрийэдетат	0,05 мг
очищенная вода	до 0,1 мл

Получение: действующее вещество и вспомогательные вещества растворяют в воде и расфасовывают в соответствующую емкость.

Пример 8. Раствор для инъекций, содержащий 5 мг действующего вещества на 5 мл.

Состав:

действующее вещество	5 мг
глюкоза	250 мг
сывороточный альбумин человека	10 мг
гликофуrol	250 мг
вода для инъекций	до 5 мл

Получение: гликофуrol и глюкозу растворяют в воде для инъекций (ВДИ), после чего добавляют сывороточный альбумин человека, затем в этом растворе при нагревании растворяют действующее вещество, добавлением ВДИ объем смеси доводят до указанного выше и в завершение в атмосфере азота расфасовывают в ампулы.

Пример 9. Раствор для инъекций, содержащий 100 мг действующего вещества на 20 мл.

Состав:

действующее вещество	100 мг
монокалийдигидрофосфат (KH_2PO_4)	12 мг
динатрийгидрофосфат ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	2 мг
хлорид натрия	180 мг
сывороточный альбумин человека	50 мг
полисорбат 80	20 мг
вода для инъекций	до 20 мл

Получение: полисорбат 80, хлорид натрия, монокалийдигидрофосфат и динатрийгидрофосфат растворяют в воде для инъекций (ВДИ), после чего добавляют сывороточный альбумин человека, затем в этом растворе при нагревании растворяют действующее вещество, добавлением ВДИ объем смеси доводят до указанного выше и в завершение расфасовывают в ампулы.

Пример 10. Лиофилизат, содержащий 10 мг действующего вещества.

Состав:

действующее вещество	10 мг
маннит	300 мг
сывороточный альбумин человека	20 мг

Получение: маннит растворяют в воде для инъекций (ВдИ), после чего добавляют сывороточный альбумин человека, затем в этом растворе при нагревании растворяют действующее вещество, добавлением ВдИ объем смеси доводят до указанного выше, расфасовывают в склянки и в завершение сушат вымораживанием.

Растворитель для лиофилизата:

полисорбат 80 (твин 80)	20 мг
маннит	200 мг
вода для инъекций	до 10 мл

Получение:

Полисорбат 80 и маннит растворяют в воде для инъекций (ВдИ) и расфасовывают в ампулы.

Пример 11. Таблетки, содержащие 20 мг действующего вещества.

Состав:

действующее вещество	20 мг
лактоза	120 мг
кукурузный крахмал	40 мг
стеарат магния	2 мг
повидон К25	18 мг

Получение: действующее вещество до гомогенности смешивают с лактозой и кукурузным крахмалом, далее полученную смесь гранулируют с использованием водного раствора повидона, смешивают со стеаратом магния и в завершение прессуют на таблетировочном прессе. Масса одной таблетки составляет 200 мг.

Пример 12. Капсулы, содержащие 20 г действующего вещества.

Состав:

действующее вещество	20 мг
кукурузный крахмал	80 мг
высокодисперсная кремниевая кислота	5 мг
стеарат магния	2,5 мг

Получение: действующее вещество смешивают до гомогенности с кукурузным крахмалом и кремниевой кислотой, затем смешивают со стеаратом магния и в завершение смесь в машине для заполнения капсул расфасовывают в твердожелатиновые капсулы размера 3.

Пример 13. Свечи, содержащие 50 мг действующего вещества.

Состав:

действующее вещество	50 мг
отвержденный жир (<i>Adeps solidus</i>)	q.s. до 1700 мг

Получение: отвержденный жир расплавляют при температуре приблизительно 38°C, затем в этом расплавленном отвержденном жире до гомогенности диспергируют измельченное действующее вещество и дисперсию после охлаждения примерно до 35°C разливают по предварительно охлажденным формам.

Пример 14. Раствор для инъекций, содержащий 10 мг действующего вещества на 1 мл

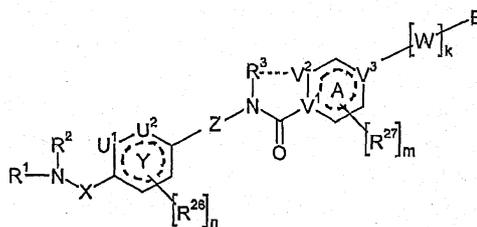
Состав:

действующее вещество	10 мг
маннит	50 мг
сывороточный альбумин человека	10 мг
вода для инъекций	до 1 мл

Получение: маннит растворяют в воде для инъекций (ВдИ), после чего добавляют сывороточный альбумин человека, затем в этом растворе при нагревании растворяют действующее вещество, добавлением ВдИ объем смеси доводят до указанного выше и в завершение в атмосфере азота расфасовывают в ампулы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Карбоксамидные соединения общей формулы I



в которой U^1, U^2 обозначают СН, где один из U^1 и U^2 может обозначать N; и

V^1, V^2, V^3 обозначают СН, где один или два из V^1, V^2 и V^3 могут обозначать N; и

R^1, R^2 независимо друг от друга обозначают H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_3 алкил, ω -гидрокси- C_2 - C_3 алкил, ω -(C_1 - C_3 алкокси)- C_2 - C_3 алкил, C_1 - C_4 алкоксикарбонил- C_1 - C_3 алкил, амино- C_2 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкиламино- C_2 - C_4 алкил либо ди(C_1 - C_3 алкил)амино- C_2 - C_4 алкил, фенил или фенил(C_1 - C_3 алкил), при этом в указанных группах и остатках один или несколько С-атомов могут быть одно- или многозамещены атомом F и/или один или два С-атома независимо друг от друга могут быть однозамещены атомом Cl или атомом Br, а фенильная группа может быть одно- или многозамещена остатком R^{12} и/или может быть однозамещена нитрогруппой, или

R^1 и R^2 образуют C_2 - C_8 алкиленовый мостик таким образом, что R^1R^2N - обозначает группу, выбранную из азетидина, пирролидина, пиперидина, азепана, 2,5-дигидро-1Н-пиррола, 1,2,3,6-тетрагидропиридина, 2,3,4,7-1Н-тетрагидро-1Н-азепина, 2,3,6,7-тетрагидро-1Н-азепина, пиперазина, в котором свободная иминная функция может быть замещена остатком R^{13} , морфолина и тиоморфолина, при этом в указанном алкиленовом мостике один или несколько атомов водорода могут быть заменены на остаток R^{14} , а сам этот алкиленовый мостик может быть замещен одной или двумя идентичными или различными карбо- или гетероциклическими группами Су таким образом, что алкиленовый мостик и группа Су связаны между собой простой либо двойной связью через совместный С-атом с образованием спироциклической кольцевой системы, через два совместных смежных С- и/или N-атома с образованием конденсированной бициклической кольцевой системы или через три или более С- и/или N-атома с образованием системы соединенных мостиком колец;

R^3 обозначает H или C_1 - C_6 алкил;

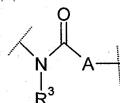
X обозначает алкиленовый мостик, выбранный из метилена, 1,2-этилена, 1,3-пропилена и 1,4-бутилена, при этом один или два атома углерода независимо один от другого могут быть замещены гидроксильной группой, ω -гидрокси- C_1 - C_3 алкилом, ω -(C_1 - C_3 алкокси)- C_1 - C_3 алкилом и/или C_1 - C_3 алкоксигруппой, один или два атома углерода в каждом случае могут быть замещены одной или двумя идентичными или различными C_1 - C_4 алкильными группами, в каждом случае один или несколько атомов углерода могут быть одно- или многозамещены атомом F, в каждом случае один или два атома углерода независимо друг от друга могут быть однозамещены атомом Cl или атомом Br и/или алкиленовый мостик может быть соединен с R^1 , включая соединенный с R^1 и X N-атом, с образованием гетероциклической группы;

Z выбран из группы, включающей $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$;

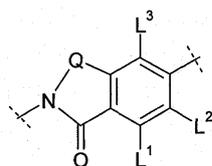
Y выбран из двухвалентных циклических групп, к которым относятся фенилен и пиридинилен, где указанные выше циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким С-атомам остатком R^{20} , а в случае фенильного кольца дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой;

A выбран из двухвалентных циклических групп, к которым относятся 1,4-фенилен, 1,4-циклогексилен, 1,4-циклогексенилен, 1,4-пиперидинилен, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-1,4-илен, 2,5-пиридинилен и 1,4-пиперазинилен;

где указанные выше циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким С-атомам остатком R^{20} , а в случае фенильного кольца дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой, и/или могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким N-атомам остатком R^{21} , или A и R^3 могут быть соединены между собой таким образом, что фрагмент



в формуле I представляет собой фрагмент субформулы II



II,

Q обозначает группу, выбранную из групп субформул IIIa-IIIg

$-\text{CR}^6\text{R}^7-$,	IIIa
$-\text{CR}^6=\text{CR}^7-$,	IIIb
$-\text{N}=\text{CR}^8-$,	IIIc
$-\text{N}=\text{N}-$,	IIId
$-\text{CO}-\text{NR}^9-$,	IIIe
$-\text{CR}^8=\text{N}-$,	IIIf
$-\text{CO}-$,	IIIg

L^1 , L^2 , L^3 независимо друг от друга имеют одно из следующих значений: H, F, Cl, Br, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 , OC_2H_5 , OC_3H_7 и $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

В обозначает C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкенил, C_1 - C_6 алкинил, C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_7 циклоалкенил- C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_3 алкенил или C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_3 алкинил, при этом один или несколько С-атомов могут быть одно- или многозамещены галогеном и/или однозамещены гидроксигруппой или цианогруппой и/или циклические группы могут быть одно- или многозамещены остатком R^{20} ;

W обозначает простую связь, иминогруппу или N-(C_1 - C_3 алкил)иминогруппу;

k обозначает 1; или

В обозначает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексаноил, циклогексенил, фенил, циклогептил, циклогептенил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пирролинил, пирролил, пиперидинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, пиридинил, азепанил, пиперазинил, 1H-пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, морфолинил, тиоморфолинил, индолил, изоиндолил, хинолинил, бензоимидазолил, изохинолинил, фуранил или тиенил, при этом связь с группой W или при определенных условиях непосредственно с группой А осуществляется через С-атом карбоциклического фрагмента или необязательно сконденсированного фенильного или пиридинового кольца либо через N- или С-атом гетероциклического фрагмента, или

В совместно с присоединенной двойной связью группой W выбран из группы, включающей циклопентилиденметил, циклогексилиденметил и циклогексанон-4-илиденметил, при этом указанные выше циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким С-атомам остатком R^{20} , а в случае фенильной группы дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой, и/или могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким N-атомам остатком R^{21} ;

W обозначает простую связь, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}=-$;

k обозначает 1;

Su обозначает одну из следующих карбо- или гетероциклических групп:

насыщенную 3-7-членную карбоциклическую группу, ненасыщенную 5-7-членную карбоциклическую группу, фенильную группу, насыщенную 4-7-членную либо ненасыщенную 5-7-членную гетероциклическую группу с N-, O- или S-атомом в качестве гетероатома, насыщенную либо ненасыщенную 5-7-членную гетероциклическую группу с двумя или более N-атомами либо с одним или двумя N-атомами и одним O- или S-атомом в качестве гетероатомов или ароматическую гетероциклическую 5- или 6-членную группу с одним или несколькими идентичными или различными гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, при этом указанные выше циклические группы могут быть одно- или многозамещены по одному или нескольким С-атомам остатком R^{20} , а в случае фенильной группы дополнительно могут быть также однозамещены нитрогруппой, и/или одно- или многозамещены по одному или нескольким N-атомам остатком R^{21} ;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 независимо друг от друга обозначают H, метил, трифторметил, этил, изопропил или n-пропил, а R^6 и R^7 могут также обозначать F;

R^{12} имеет одно из указанных для R^{20} значений;

R^{13} обозначает H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_3 алкил, C_4 - C_7 циклоалкенил, C_4 - C_7 циклоалкенил- C_1 - C_3 алкил-, ω -гидрокси- C_2 - C_3 алкил, ω -(C_1 - C_3 алкокси)- C_2 - C_3 алкил, амино- C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_3 алкиламино- C_1 - C_6 алкил или ди(C_1 - C_3 алкил)амино- C_1 - C_6 алкил, фенил, фенил(C_1 - C_3 алкил)-, пиридинил, диоксолан-2-ил, C_1 - C_3 алкилкарбонил, гидроксикарбонил- C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_4 алкоксикарбонил, C_1 - C_3 алкилкарбониламино- C_2 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкилсульфонил или C_1 - C_3 алкилсульфониламино- C_2 - C_3 алкил;

R^{14} обозначает галоген, C_1 - C_4 алкил, гидроксил, C_1 - C_4 алкоксигруппу, C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_3 алкил, гидрокси- C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_4 алкилкарбонил, C_1 - C_4 алкоксикарбонил, C_1 - C_4 алкоксикарбонил- C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_4

алкоксикарбониламиногруппу, C₁-C₄алкоксикарбониламино-C₁-C₃алкил, аминогруппу, (C₁-C₄алкил)аминогруппу или ди(C₁-C₄алкил)аминогруппу;

R²⁰ обозначает галоген, гидроксигруппу, цианогруппу, C₁-C₄алкил, C₃-C₇циклоалкил, гидрокси-C₁-C₃алкил, R²²-C₁-C₃алкил или имеет одно из указанных для R²² значений;

R²¹ обозначает C₁-C₃алкил, ω-гидрокси-C₂-C₃алкил, фенил, фенил-C₁-C₃алкил, C₁-C₃алкилкарбонил, карбоксигруппу, C₁-C₄алкоксикарбонил, C₁-C₃алкилсульфонил, фенилкарбонил или фенил-C₁-C₃алкилкарбонил;

R²² обозначает пиридинил, фенил, фенил-C₁-C₃алкоксигруппу, C₁-C₃алкоксигруппу, C₁-C₃алкилтиогруппу, H-CO-, C₁-C₃алкилкарбонил, C₁-C₄алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₃алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₃алкил)аминокарбонил, C₁-C₃алкилсульфонил, C₁-C₃алкилсульфинил, C₁-C₃алкилсульфонил-аминогруппу, аминогруппу, C₁-C₃алкиламиногруппу, ди(C₁-C₃алкил)аминогруппу, фенил-C₁-C₃алкиламиногруппу, N-(C₁-C₃алкил)фенил-C₁-C₃алкиламиногруппу, ацетиламиногруппу, пропиониламиногруппу, фенилкарбонил, фенилкарбониламиногруппу, фенилкарбонилметиламиногруппу, (4-морфолинил)карбонил, (1-пирролидинил)карбонил, (1-пиперидинил)карбонил, (гексагидро-1-азепинил)карбонил, (4-метил-1-пиперазинил)карбонил, метилendiоксигруппу или аминокарбониламиногруппу;

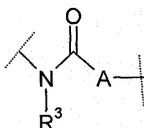
R²⁶, R²⁷ независимо друг от друга имеют одно из указанных для R²⁰ значений или в случае фенильной группы могут также обозначать нитрогруппу, при этом многократно присутствующие остатки R²⁶, R²⁷ могут иметь идентичные или различные значения; и

m, n независимо друг от друга равны 0, 1 или 2;

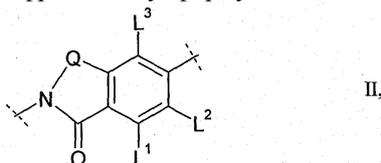
при этом в каждой из групп и в каждом из остатков Z, R³, R¹², R¹³, R¹⁴, R²⁰, R²¹, R²² один или несколько C-атомов могут быть одно- или многозамещены фтором, и/или один или два C-атома независимо друг от друга могут быть однозамещены хлором или бромом и/или одно или несколько фенильных колец независимо друг от друга дополнительно содержат один, два или три заместителя, выбранных из группы, включающей F, Cl, Br, I, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксигруппу, дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, аминогруппу, C₁-C₃алкиламиногруппу, ди(C₁-C₃алкил)аминогруппу, ацетиламиногруппу, аминокарбонил, CN, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, amino-C₁-C₃алкил, C₁-C₃алкиламино-C₁-C₃алкил и ди(C₁-C₃алкил)амино-C₁-C₃алкил, и/или могут быть однозамещены нитрогруппой,

а также их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры и их смеси и их физиологически совместимые соли.

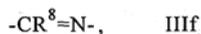
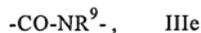
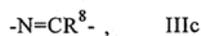
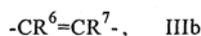
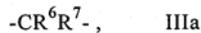
2. Карбоксамидные соединения по п.1, отличающиеся тем, что A и R³ соединены между собой таким образом, что фрагмент



в формуле I представляет собой фрагмент субформулы II

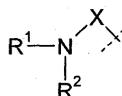


где Q обозначает группу, выбранную из групп субформул IIIa-IIIg

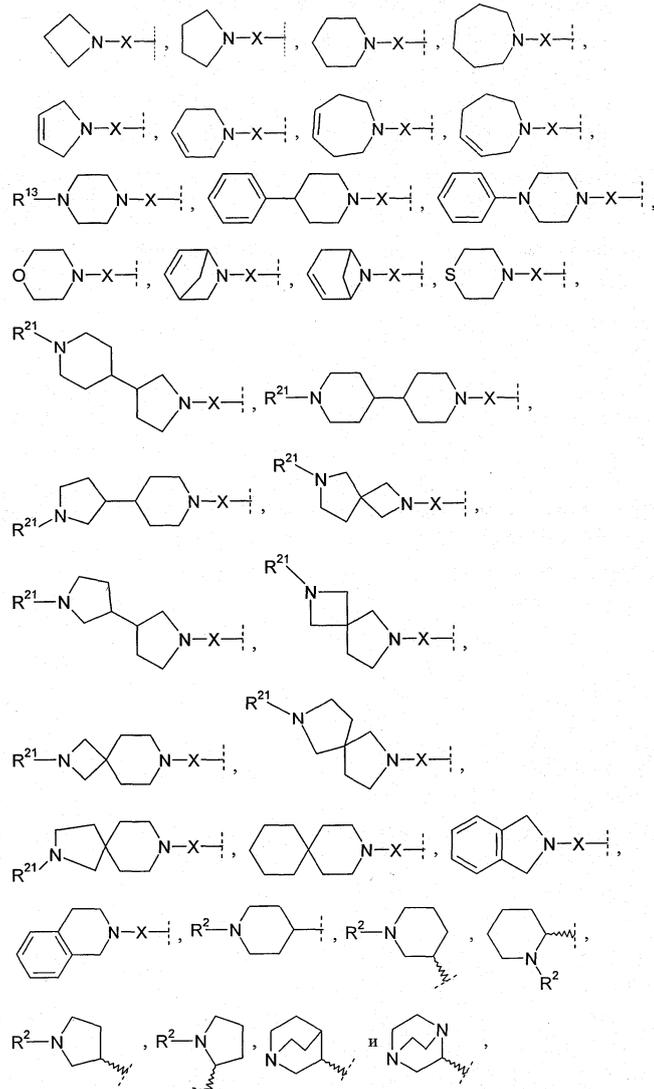


L¹, L², L³, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют указанные в п.1 значения.

3. Карбоксамидные соединения по п.1, отличающиеся тем, что фрагмент



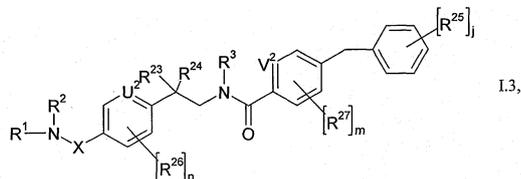
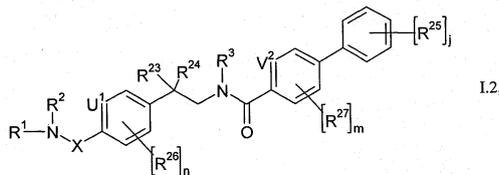
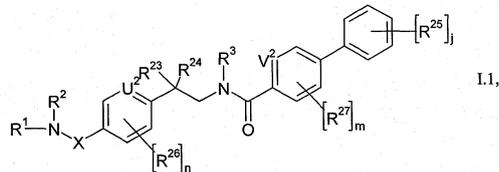
представляет собой группу одной из следующих субформул:

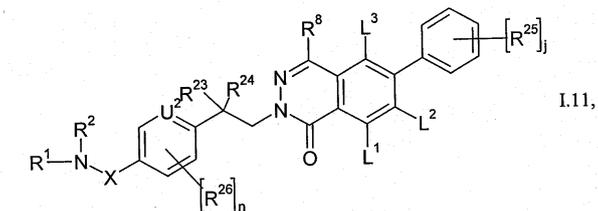
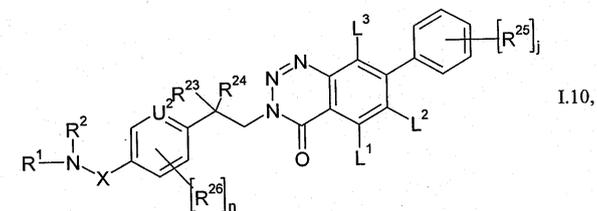
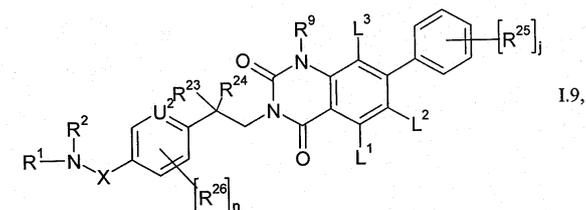
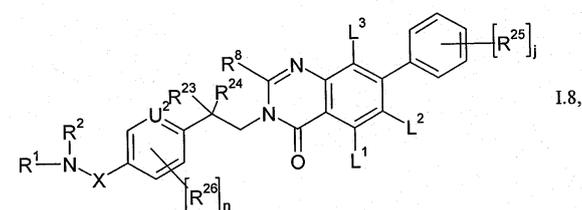
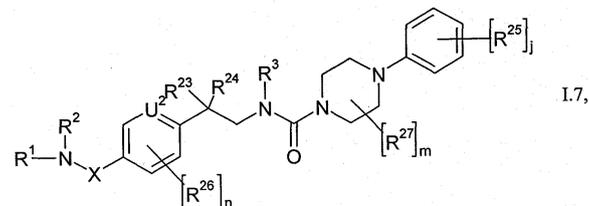
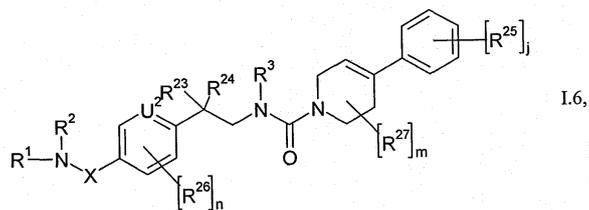
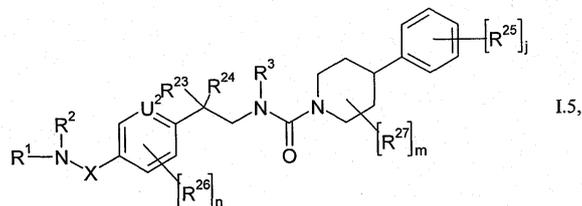
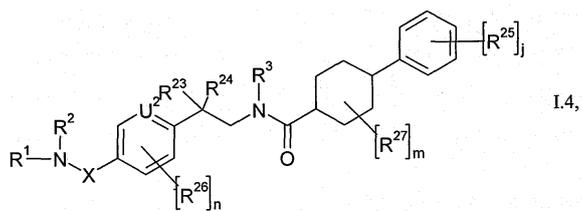


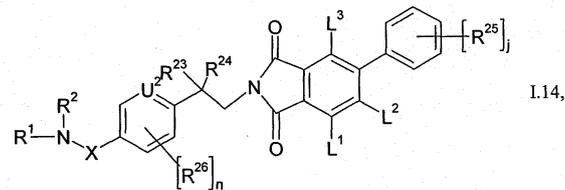
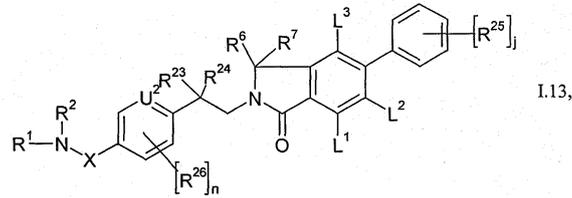
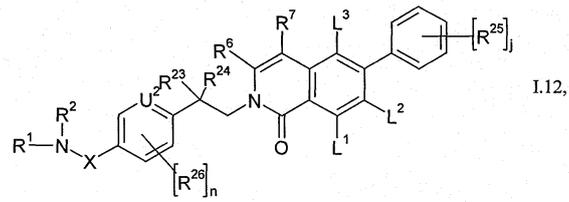
где один или несколько Н-атомов образованного группой R^1R^2N - гетероцикла могут быть заменены на R^{14} и соединенное с образованным группой R^1R^2N - гетероциклом кольцо может быть одно- или многозамещено по одному или нескольким С-атомам остатком R^{20} , а в случае фенильного кольца дополнительно может быть также однозамещено нитрогруппой, и

R^{13} , R^{14} , R^{20} , R^{21} и X имеют указанные в п.1 значения.

4. Карбоксамидные соединения по одному из предыдущих пунктов, выбранные из группы соединений I.1-I.14:







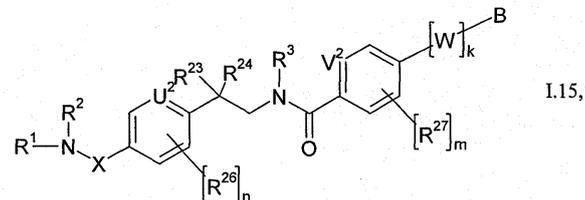
где U^1, U^2, V^2 независимо друг от друга обозначают С или N;
 R^{23}, R^{24} независимо друг от друга обозначают H, F, метил или трифторметил;
 R^{25}, R^{26}, R^{27} независимо друг от друга имеют одно из указанных для R^{20} в п.1 значений или в случае фенильной группы могут также обозначать нитрогруппу, при этом многократно присутствующие остатки R^{25}, R^{26}, R^{27} могут иметь идентичные или различные значения;

j обозначает 0, 1, 2, 3 или 4;

m, n независимо друг от друга обозначают 0, 1 или 2 и

$L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{20}$ и X имеют указанные в п.1 значения.

5. Карбоксамидные соединения по одному из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что они соответствуют формуле I.15



в которой В выбран из группы, включающей C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкенил, C_1-C_6 алкинил, C_3-C_7 циклоалкил- C_1-C_3 алкил, C_3-C_7 циклоалкенил- C_1-C_3 алкил, C_3-C_7 циклоалкил- C_1-C_3 алкенил и C_3-C_7 циклоалкил- C_1-C_3 алкинил, где один или несколько С-атомов могут быть одно- или многозамещены галогеном и/или однозамещены гидроксигруппой или цианогруппой и/или циклические группы могут быть одно- или многозамещены остатком R^{20} , а

$k, W, U^2, V^2, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, m, n, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{20}$ и X имеют указанные в п.4 значения.

6. Карбоксамидные соединения по п.4 или 5, отличающиеся тем, что каждый из U и V обозначает С-атом.

7. Карбоксамидные соединения по одному из пп.4-6, отличающиеся тем, что X обозначает $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ или $-C(CH_3)_2-$.

8. Карбоксамидные соединения по одному из пп.4-6, отличающиеся тем, что R^{25}, R^{26}, R^{27} независимо друг от друга обозначают F, Cl, Br, I, OH, цианогруппу, метил, дифторметил, трифторметил, этил, н-пропил, изопропил, метоксигруппу, диформетоксигруппу, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу или изопропоксигруппу, а в случае замещения фенильной группы могут также обозначать нитрогруппу, при этом многократно присутствующие остатки R^{25}, R^{26}, R^{27} могут иметь идентичные или различные значения; j обозначает 0, 1 или 2 и m, n независимо друг от друга обозначают 0 или 1.

9. Карбоксамидные соединения по одному из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что R^6, R^7, R^8 и/или R^9 независимо друг от друга обозначают H, метил, трифторметил, этил, изопропил или н-пропил, а R^6 и R^7 могут также обозначать F.

10. Карбоксамидные соединения по п.1, выбранные из группы соединений, включающей:

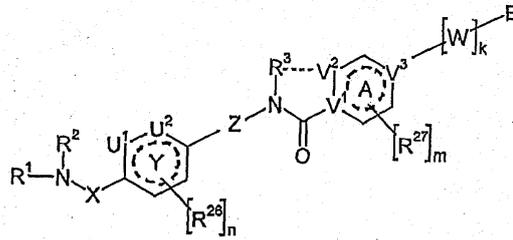
(1) 7-(4-хлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,

(2) 3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-7-п-толил-3Н-хиназолин-4-он,

- (3) 3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-7-(4-трифторметилфенил)-3Н-хиназолин-4-он,
 (4) 7-(4-метоксифенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
 (5) 7-(3,4-дихлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
 (6) 7-(4-фторфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
 (7) 7-(4-этилфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
 (8) 2-метил-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-7-(4-трифторметилфенил)-3Н-хиназолин-4-он,
 (9) 2-метил-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-7-п-толил-3Н-хиназолин-4-он,
 (10) 7-(4-хлорфенил)-2-метил-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
 (11) 7-(4-хлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-1Н-хиназолин-2,4-дион,
 (12) 7-(4-хлорфенил)-3-{2-[4-(S)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил]фенил}этил}-3Н-хиназолин-4-он,
 (13) 7-(4-хлорфенил)-3-[2-(4-диметиламинометилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
 (14) 7-(4-хлорфенил)-3-[2-(4-пиперидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
 (15) 7-(4-хлорфенил)-3-[2-(4-морфолин-4-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
 (16) 7-(4-хлорфенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он,
 (17) 5-(4-фторфенил)-2-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]изоиндол-1,3-дион,
 (18) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (19) [2-(4-диэтиламинометилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (20) [2-(4-пиперидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (21) [2-(4-диэтиламинометилфенил)этил]амид 4'-метоксибифенил-4-карбоновой кислоты,
 (22) [2-(4-диэтиламинометилфенил)этил]метиламид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (23) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)циклогексанкарбоновой кислоты,
 (24) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-метилфенилпиперидин-1-карбоновой кислоты,
 (25) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты,
 (26) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты,
 (27) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (28) (4-пирролидин-1-илметилбензилокси)амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (29) 4-циклогексил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
 (30) [2-(3-метокси-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (31) 7-(4-хлорфенил)-3-{2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}-3Н-хиназолин-4-он,
 (32) {2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (33) 7-(3-метоксифенил)-3-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-3Н-хиназолин-4-он,
 (34) 4-(4-оксоциклогексил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
 (35) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-циклогексил-1-циклогексилкарбоновой кислоты,
 (36) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-бензилпиперидин-1-карбоновой кислоты,
 (37) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-циклогексилпиперидин-1-карбоновой кислоты,
 (38) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 (39) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты,
 (40) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 (41) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4-фенилпиперидин-1-карбоновой кислоты,
 (42) (4'-хлорбифенил-4-ил)-[3-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пиперидин-1-ил]метанон,
 (43) [2-метил-2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)пропил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (44) [2-(4-пирролидин-1-илметилциклогексил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (45) 4-бензил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
 (46) 4-(4-оксоциклогексиденметил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
 (47) [2-(2-фтор-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (48) 5-(4-хлорфенил)-2-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он,
 (49) 4-пиперидин-1-ил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
 (50) 7-(4-хлорфенил)-3-{2-[4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}-3Н-бензо[d][1,2,3]триазин-4-он,
 (51) 7-(4-хлорфенил)-3-{2-[4-(3-азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этил}-3Н-хиназолин-4-он,
 (52) 7-(4-хлорфенил)-3-{2-[4-(3-азаспиро[5.5]ундец-3-илметил)фенил]этил}-3Н-бензо[d][1,2,3]триа-

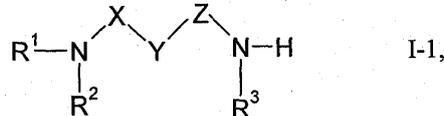
- зин-4-он,
(53) 7-(4-хлорфенил)-3-{2-[4-(4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}-3Н-хиназолин-4-он,
(54) 7-(4-хлорфенил)-3-(2-{4-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-илметил]фенил}этил)-3Н-хиназолин-4-он,
(55) 6-(4-хлорфенил)-2-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]-2Н-изохинолин-1-он,
(56) [2-(3-бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(57) [2-(3-метил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(58) {2-[4-(1-этилпиперидин-2-ил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(59) {2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(60) {2-[4-(2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(61) {2-[4-(1,3-дигидроизоиндол-2-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(62) (2-{4-[(диизопропиламино)метил]фенил}этил)амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(63) {2-[3-бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(64) {2-[4-(2-диметиламинометилпирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(65) {2-[4-(3-диметиламинопирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(66) [2-(2-бром-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(67) 4-пент-1-инил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
(68) [2-(6-пирролидин-1-илметилпиридин-3-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(69) [2-(1-пирролидин-1-илиндан-5-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(70) [2-(2-нитро-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(71) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 2',4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(72) {2-[4-(3-аминопирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(73) {2-[4-(2-аминометилпирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(74) {2-[4-(2-метил-2,6-диазаспиро[3.4]окт-6-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(75) [2-(5-пирролидин-1-илметилпиридин-2-ил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(76) [2-(3-этил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(77) {2-[4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты,
(78) 4-(5-хлортиофен-2-ил)-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]бензамид,
(79) [2-(2-метил-4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(80) {2-[3-бром-4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-бром-3-фторбифенил-4-карбоновой кислоты,
(81) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-2-фторбифенил-4-карбоновой кислоты,
(82) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-этилбифенил-4-карбоновой кислоты,
(83) трет-бутиловый эфир [1-(4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-2-илметил]карбаминовой кислоты,
(84) {2-[4-(2-метилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(85) {2-[4-(2-метилпирролидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(86) (2-{4-[(циклопропилметиламино)метил]фенил}этил)амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(87) {2-[4-(3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(88) [2-(4-{[(2-гидроксиэтил)метиламино]метил}фенил]этил)амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(89) трет-бутиловый эфир [1-(4-{2-[(4'-хлорбифенил-4-карбонил)амино]этил}бензил)пирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты,
(90) {2-[4-(2,6-диметилпиперидин-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(91) [2-(4-азетидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(92) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 3,4'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(93) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-фторбифенил-4-карбоновой кислоты,
(94) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-хлор-3-фторбифенил-4-карбоновой кислоты,
(95) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 2'-фтор-4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
(96) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 5-(4-хлорфенил)пиридин-2-карбоновой кислоты,

- (97) {2-[4-(2,5-дигидропиррол-1-илметил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты,
 (98) [2-(4-пирролидин-1-илметилфенил)этил]амид 4'-бромбифенил-4-карбоновой кислоты и
 (99) {2-[4-(1-пирролидин-1-илэтил)фенил]этил}амид 4'-хлорбифенил-4-карбоновой кислоты.
 11. Карбоксамидные соединения по п.10, выбранные из группы соединений (1)-(30), (47) и (50)-(99).
 12. Способ получения карбоксамидных соединений формулы I

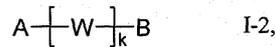


в которой A, B, W, X, Y, Z, R¹, R², R³ и k имеют одно из указанных для них в п.1 значений, заключающийся в том, что для случая A, когда остаток R³ не соединен с группой A:

а) в случае, если A представляет собой соединенную через атом азота с карбоксамидной группой азотсодержащую гетероциклическую группу, которая наряду с атомом азота может также содержать еще один или другие гетероатомы, выбранные из N, O и S, по меньшей мере один амин формулы I-1

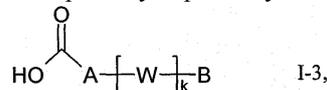


в которой R¹, R², R³, X, Y и Z имеют указанные выше значения, подвергают в растворителе или смеси растворителей в присутствии по меньшей мере одного основания взаимодействию с КДТ (1,1'-карбонилди(1,2,4-триазолом)) и по меньшей мере одним вторичным амином формулы I-2

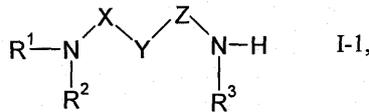


в которой A, B, W и k имеют указанные выше значения, а группа A содержит в качестве функциональной группы вторичный амин, а

б) в остальных случаях по меньшей мере одну карбоновую кислоту формулы I-3



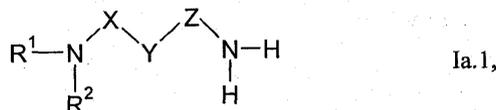
в которой A, B, W и k имеют указанные выше значения, подвергают в растворителе или смеси растворителей в присутствии по меньшей мере одного основания взаимодействию с ТБТУ (тетрафторборатом 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния) и по меньшей мере одним амином формулы I-1



в которой R¹, R², R³, X, Y и Z имеют указанные выше значения;

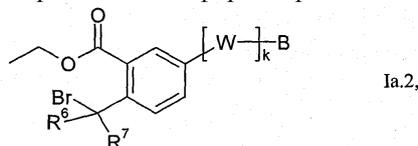
для случая Б, когда остаток R³ соединен с группой A:

а) в случае, если группа Q обозначает -CR⁶R⁷- (IIIa), где R⁶ и R⁷ имеют указанные выше значения, амин формулы Ia.1



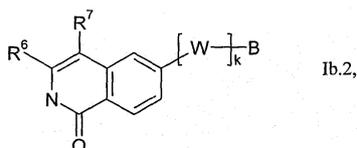
в которой R¹, R², X, Y и Z имеют указанные выше значения,

подвергают взаимодействию с производным эфира о-бромметилбензойной кислоты формулы Ia.2

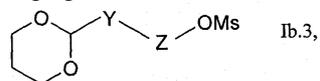


в которой R⁶, R⁷, W, B и k имеют указанные выше значения,

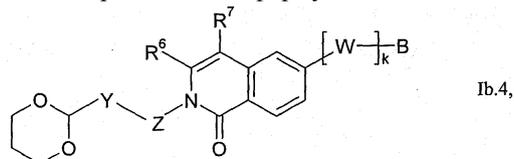
б) в случае, если группа Q обозначает -CR⁶=CR⁷- (IIIb), где R⁶ и R⁷ имеют указанные выше значения, изохинолиноновое производное формулы Ib.2



в которой R^6 , R^7 , W, B и k имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с электрофильным соединением формулы Ib.3

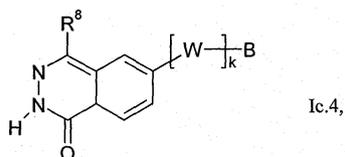


в которой Y и Z имеют указанные выше значения, а OMs представляет собой приемлемую уходящую группу, предпочтительно мезилат, с получением изохинолинового производного формулы Ib.4

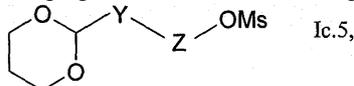


в которой R^6 , R^7 , W, B, Y, Z и k имеют указанные выше значения, и затем это изохинолиновое производное формулы Ib.4 по известным методам дериватируют до соединения формулы I,

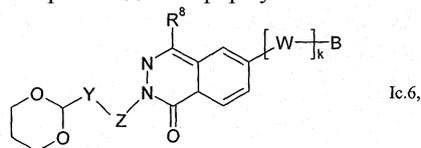
в) в случае, если группа Q обозначает $-N=CR^8-$ (IIIc), где R^8 имеет указанные выше значения, фталазиновое производное формулы Ic.4



в которой R^8 , W, B и k имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с электрофильным соединением формулы Ic.5

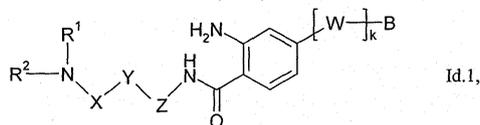


в которой Y и Z имеют указанные выше значения, а OMs представляет собой приемлемую уходящую группу, предпочтительно мезилат, с получением фталазинового производного формулы Ic.6



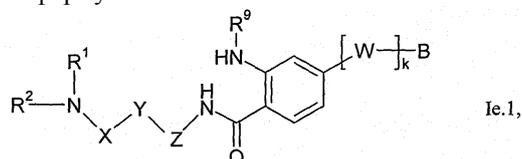
в которой R^8 , W, B, Y, Z и k имеют указанные выше значения, и затем полученное таким путем фталазиновое производное формулы Ic.6 по известным методам дериватируют до соединения формулы I, в котором Q обозначает $-N=CR^8-$ (IIIc),

г) в случае, если группа Q обозначает $-N=N-$ (IIIд), о-аминобензамидное производное формулы Id.1



в которой R^1 , R^2 , W, B, X, Y, Z и k имеют указанные выше значения, превращают в присутствии приемлемого нитрита и кислоты в соединение формулы I, в которой Q обозначает $-N=N-$,

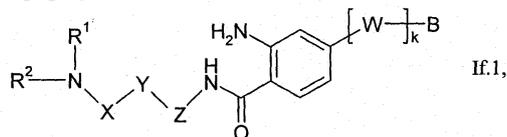
д) в случае, если группа Q обозначает $-CO-NR^9-$ (IIIe), где R^9 имеет указанные выше значения, о-аминобензамидное производное формулы Ie.1



в которой R^1 , R^2 , R^9 , W, B, X, Y, Z и k имеют указанные выше значения,

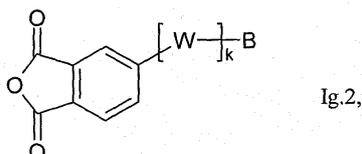
превращают в присутствии КДИ (карбонилдиимидазола) в соединение формулы I, в которой Q обозначает $-\text{CO}-\text{NR}^9-$,

е) в случае, если группа Q обозначает $-\text{CR}^8=\text{N}-$ (III_f), где R^8 имеет указанные выше значения, о-аминобензамидное производное формулы I_{f.1}

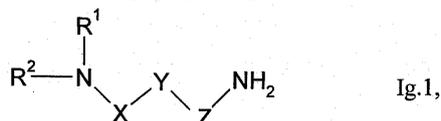


в которой R^1 , R^2 , W, B, X, Y, Z и k имеют указанные выше значения, подвергаются взаимодействию с карбоновой кислотой R^8COOH , где R^8 имеет указанные выше значения, и/или с соответствующим активированным производным карбоновой кислоты с получением хиназолинового производного формулы I, в которой Q обозначает $-\text{CR}^8=\text{N}-$,

ж) в случае, если группа Q обозначает $-\text{CO}-$ (III_g), изобензофурандионовое производное формулы I_{g.2}



в которой W, B и k имеют указанные выше значения, подвергаются взаимодействию с амином формулы I_{g.1}



в которой R^1 , R^2 , X, Y и Z имеют указанные выше значения, с получением соединения формулы I, в которой Q обозначает $-\text{CO}-$.

13. Физиологически совместимые соли карбоксамидных соединений по одному из пп.1-11.

14. Композиция, содержащая по меньшей мере одно карбоксамидное соединение по одному из пп.1-11 и/или соль по п.13 и необязательно одно или несколько физиологически совместимых вспомогательных веществ.

15. Лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно карбоксамидное соединение по одному из пп.1-11 и/или соль по п.13 и необязательно один или несколько инертных носителей и/или разбавителей.

16. Применение по меньшей мере одного карбоксамидного соединения по одному из пп.1-11 и/или соли по п.13 для влияния на пищевое поведение млекопитающего.

17. Применение по меньшей мере одного карбоксамидного соединения по одному из пп.1-11 и/или соли по п.13 для снижения веса тела и/или для предупреждения увеличения веса тела млекопитающего.

18. Применение по меньшей мере одного карбоксамидного соединения по одному из пп.1-11 и/или соли по п.13 для получения лекарственного средства с антагонистической в отношении МСН-рецептора активностью.

19. Применение по меньшей мере одного карбоксамидного соединения по одному из пп.1-11 и/или соли по п.13 для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики и/или лечения состояний и/или заболеваний, вызываемых МСН или состоящих в иной причинной связи с МСН.

20. Применение по меньшей мере одного карбоксамидного соединения по одному из пп.1-11 и/или соли по п.13 для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики и/или лечения связанных с нарушением обмена веществ расстройств и/или расстройств приема пищи, прежде всего ожирения, булимии, нервной булимии, кахексии, анорексии, нервной анорексии и гиперфагии.

21. Применение по меньшей мере одного карбоксамидного соединения по одному из пп.1-11 и/или соли по п.13 для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики и/или лечения обусловленных ожирением заболеваний и/или нарушений, прежде всего диабета, главным образом диабета типа II, диабетических осложнений, включая диабетическую ретинопатию, диабетическую невропатию, диабетическую нефропатию, инсулинорезистентность, патологическую толерантность к глюкозе, кровоизлияния в мозг, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего артериосклероза и артериальной гипертензии, артрита и гонита.

22. Применение по меньшей мере одного карбоксамидного соединения по одному из пп.1-11 и/или соли по п.13 для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики и/или лечения гиперлипидемии, панникулита, отложения жира, злокачественного мастоцитоза, системного мастоцитоза, эмоциональных расстройств, аффективных расстройств, депрессий, состояний страха, нарушений сна, нарушений репродуктивной функции, сексуальных расстройств, нарушений памяти, эпилепсии, различ-

ных форм деменции и гормональных расстройств.

23. Применение по меньшей мере одного карбоксамидного соединения по одному из пп.1-11 и/или соли по п.13 для получения лекарственного средства, пригодного для профилактики и/или лечения нарушений мочеиспускания, например недержания мочи, гиперактивности мочевого пузыря, императивных позывов на мочеиспускание, никтурии и/или энуреза.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая первое действующее вещество, выбранное из карбоксамидных соединений по одному из пп.1-11 и/или солей по п.13, а также второе действующее вещество, выбранное из группы, включающей действующие вещества для лечения диабета, действующие вещества для лечения диабетических осложнений, действующие вещества для лечения ожирения, предпочтительно отличные от антагонистов МСН, действующие вещества для лечения артериальной гипертензии, действующие вещества для лечения гиперлипидемии, включая артериосклероз, действующие вещества для лечения артрита, действующие вещества для лечения состояний страха и действующие вещества для лечения депрессий, и необязательно один или несколько инертных носителей и/или разбавителей.

