



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44332 (13) C2

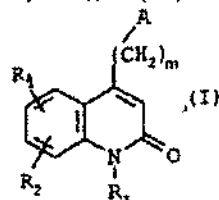
(51) 6

C07D215/227, 401/06, 409/14, 495/04, A61K3
1/47,МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ**(54) ПОХІДНІ 2(1H)-ХІНОЛІНОНУ ЯК АНТАГОНІСТИ СЕРОТОНІНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), МЕДИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ**

1

2

- (21) 98031235
 (22) 12 09 1996
 (24) 15 02 2002
 (86) PCT/FR96/01401, 12 09 1996
 (31) 95/10815
 (32) 15 09 1995
 (33) FR
 (31) 95/11083
 (32) 21 09 1995
 (33) FR
 (46) 15 02 2002, Бюл № 2, 2002 р
 (72) Маккорт Гері , FR, Хорнарт Крістіан , BE,
 Деллак Женеєв'єв , FR, Алетрю Мішель , FR
 (73) САНОФІ-СЕНТЕЛЯБО, FR
 (56) EP, A, 0389352
 EP, A, 0288563
 GB, A, 2174703
 (57) Похідні 2(1H)-хінолінону загальної формули (1)



в якій

A - 4-(пієн[3,2-с]пиридин-4-іл)-1-піперазиніл або 4-(4-флуорбензоіл)-1-піперидил, R₁ та R₂ кожний, незалежно один від одного - атом гідрогену, галогену, аміно-, гідрокси-, нітро- чи ціаногрупа, або (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксил, трифлуорметил, трифлуорметоксид або групи -COOH, -COOR₄, -CONH₂, -CONHR₄, -CONR₄R₅, -SR₄, SO₂R₄, -NHCOR₄, -NHSO₂R₄ або -N(R₄)₂, де R₄ та R₅ кожний -(C₁-C₄)алкіл, R₃ - атом гідрогену або (C₁-C₄)алкіл, або групи -(CH₂)_pOH, -(CH₂)_pNH₂, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOR₄, (CH₂)_nCONH₂, -(CH₂)_nCONHOH, -(CH₂)_pSH, -(CH₂)_nSO₃H, (CH₂)_nSO₂NH₂, -(CH₂)_nSO₂NHR₄, -(CH₂)_nSO₂NR₄R₅, -(CH₂)_pNHSO₂R₄, -(CH₂)_pNHCOR₄, (CH₂)_pOCOR₄, де R₄ та R₅ кожний -(C₁-C₄)алкіл, n - 1, 2, 3 чи 4, p - 2, 3 чи 4, а m - 2, 3 чи 4,
 а також їх солі приєднання фармацевтично придатних кислот чи основ

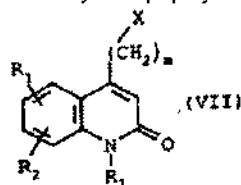
2 Сполуки за п 1, які відрізняються тим, що m = 2
 3 Сполуки за п 1 або 2, які відрізняються тим, що R₁ у положенні 6 або 7 хіноліну є атомом гідро-

гену, флуору чи хлору, або аміно-, гідрокси-, нітро- чи ціаногрупою, (C₁-C₆)алкілом, метоксидом, трифлуорметоксидом, ацетиламіно-, метилсульфоніламіно- або диметиламіногрупою, а R₂ - атом гідрогену

4 Сполуки за будь-яким з пп 1, 2 або 3, які відрізняються тим, що R₃ - атом гідрогену або (C₁-C₄)алкіл, або групи -(CH₂)_pOH, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOR₄, -(CH₂)_nCONH₂, -(CH₂)_nCONHR₄, (CH₂)_pOCOR₄, де R₄ та R₅ кожний -(C₁-C₄)алкіл, n - 1, 2, 3 чи 4, p - 2, 3 чи 4

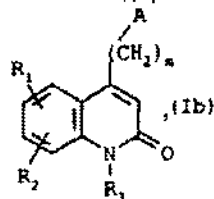
5 Сполуки за будь-яким з пп 1, 2, 3 чи 4, які відрізняються тим, що n = 1, а p = 2

6 Спосіб одержання сполук за п 1, який полягає у тому, що 4-(1-піперазиніл)пієн[3,2-с]пиридин реагує зі сполукою формули (VII)

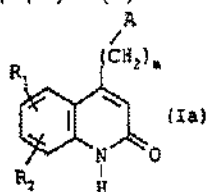


в якій R₁, R₂, R₃ та m позначено у п 1, а X - група, що відщеплюється

7 Спосіб одержання сполук формули (Ib)



в якій A, R₁, R₂, R₃ та m позначено у п 1, а R₃ - не атом гідрогену, який полягає у тому, що сполука формули (Ia)



реагує з електрофільним агентом

8 Медичний препарат, у склад якого входить сполука за будь-яким одним з пп 1, 2, 3, 4 чи 5

(13) C2

(11) 44332

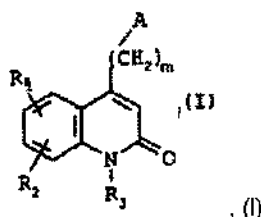
(19) UA

9. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким одним з пп. 1, 2, 3, 4 чи 5 у комбінації з

будь-яким фармацевтично придатним наповнювачем

Винахід відноситься до похідних 2(1H)-хінолона, їх виготовлення та застосування у терапії

Сполуки згідно з винаходом відповідають формулі (I)



в якій А - 4-(тієн[3,2-с]піридин-4-іл)-1-піперазин-іл або 4-(4-флуорбензоіл)-1-піперидин, R₁ та R₂ кожний, незалежно один від одного - атом гідрогена, галогена, аміно-, гідроксильна, нітро- або ціаногрупа, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксил, трифлуорметил, трифлуорметоксил або групи -COOH, -COOR₄, -CONH₂, -CONHR₄, -CONR₄R₅, -SR₄, SO₂R₄, -NHCOR₄, -NH₂SO₂R₄ або -N(R₄)₂, де R₄ та R₅ кожний - (C₁-C₄)алкіл, R₃ - атом гідрогена або (C₁-C₄)алкіл, або групи -(CH₂)_pOH, -(CH₂)_pNH₂, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOR₄, -(CH₂)_nCONH₂, -(CH₂)_nCONHOH, -(CH₂)_pSH, -(CH₂)_nSO₃H, (CH₂)_nSO₂NH₂, -(CH₂)_nSO₂NHR₄, -(CH₂)_nSO₂NR₄R₅, -(CH₂)_pNH₂SO₂R₄, -(CH₂)_pNHCOR₄, (CH₂)_pOCOR₄, де R₄ та R₅ кожний - (C₁-C₄)алкіл, n - 1, 2, 3 чи 4, p - 2, 3 чи 4, а m - 2, 3 чи 4, а також їх солі приєднання фармацевтичне придатних кислот чи основ

Згідно винаходу сполуки формули (I) можна синтезувати як показано на схемі 1

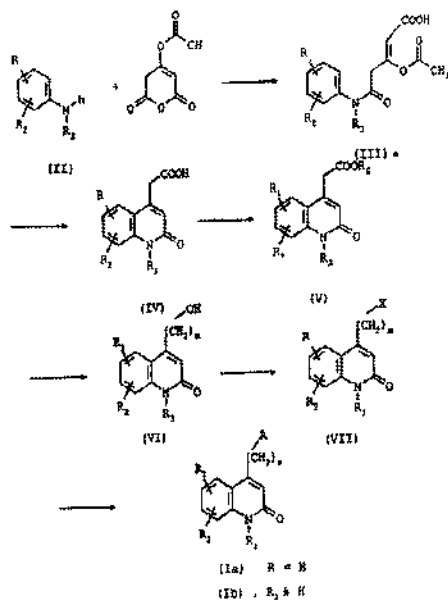
4-(ацетилокси)-2Н, 3Н-піран-2,6-діон реагує зі сполукою формули (II) (в якій R₁ та R₂ визначено вище, а R₂ - атом гідрогена або (C₁-C₄)алкіл) при кімнатній температурі у такому полярному розчиннику, як оцтова кислота. Після висушування отриманої сполуки формули (III) її циклізують у присутності такої бажано обезводненої неорганічної чи органічної кислоти, як концентрована сульфатна, фосфатна

чи трифлуорметилсульфатна кислота, при температурі у межах 10 - 150°C, отримуючи заміщену чи незаміщену 2-оксо-1,2-дигідро-4-хіноліноцтову кислоту формули (IV), яку естерифікують спиртом формули R₆OH (де R₆ - (C₁-C₄)алкіл) з використанням, бажано, тіонілхлориду. Отриманий естер формули (V) далі відновлюють гідридом у апротонному розчиннику, наприклад, алюмогідридом літію у діоксані, чи борогідридом натрію у надлишку тетрагідрофурану зі зворотним холодильником, або борогідридом літію у тетрагідрофурани при кімнатній температурі, одержуючи спирт формули (VI) (в якій m = 2), сполуки формули (VI), в яких m = 3 чи 4, отримують зі сполук, в яких m = 2, відомими спеціалістам гомологічними способами. Сполуки формули (VI) (в яких m = 2, 3 чи 4) далі активують до сполук формули (VII) (в яких X - така група, що відщеплюється, як атом хлора чи бром), наприклад, реакцією з тіонілхлоридом у хлороформі зі зворотним холодильником або дибромтрифенілфосфором при кімнатній температурі у дихлорметані, або до сполук формули (VII) (в яких X - така група, що відщеплюється, як метансульфонілоксильна, трифлуорметансульфонілоксильна, толуолсульфонілоксильна), наприклад, реакцією з сульфоновим ангідридом чи хлорангідридом сульфенової кислоти у присутності такої основи, як піридин або тріетиламін. Наприкінці, сполука формули (VII) реагує з 4-(1-піперазиніл)тієн[3,2-с]піридином або з 4-(4-флуорбензоіл)-1-піперидином у присутності чи відсутності апротонного розчинника, у присутності неорганічної основи при температурі у межах 20 - 150°C, краще в ацетонітрилі або диметилформаміді у контакті з гідрокарбонатом натрію, отримуючи сполуку формули (I)

Для виготовлення сполуки формули (Ib) (в якій R₃ відрізняється від атома гідрогену) можна алкілювати відповідну сполуку формули (Ia) (в якій R₃ - атом гідрогену), використовуючи електрофільний агент типу R₃Br чи R₃I, наприклад, третбутил (бро-

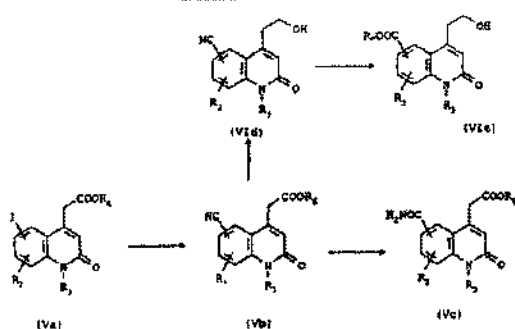
мацетат), бромметансульфонамід, N-метилбромметансульфонамід, бромацетамід, N-метилбромацетамід, N,N-диметилметилбромацетамід чи 2-брометилацетат, у присутності такої основи, як гідроксид натрію або калію, у такому апротонному розчиннику, як тетрагідрофуран або диметилформамід, у присутності чи відсутності такого міжфазного катализатора, як бромід тетрабутиламонія. Далі, за бажанням, для виготовлення сполуки формули (1b), в якій R_3 - група $-(CH_2)_nCOOH$, проводять деестерифікацію відповідних сполук формули (1b), в яких R_3 - група $-(CH_2)_nCOOR_4$. За бажанням, для виготовлення сполуки формули (1b), в якій R_3 - група $-(CH_2)_pOH$, проводять деацетилювання відповідних сполук формули (1b), в яких R_3 - група $-(CH_2)_pOCOR_4$.

Схема 1



Для виготовлення сполуки формули (I), в якій R_1 та/чи R_2 - групи ціано-, $-CONH_2$, $-COOH$, $-COOR_4$, $-SR_4$, або $-SO_2R_4$, де R_4 - (C_1-C_4) алкіл, при небажаній циклізації сполуки формули (III) до хіноліну формули (IV), синтез відповідної сполуки формули (V) та (VI) проводять згідно зі схемами 2 та 3.

Схема 2

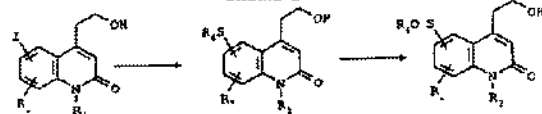


Згідно зі схемою 2 сполука формули (Va), що відповідає формулі (V) (в якій R_1 - атом іоду, R_2 та R_6 визначено вище, а R_3 - атом гідрогену чи (C_1-C_4) алкіл) реагує з ціанідом у присутності солі купрума у такому полярному розчиннику, як диметилформамід або N-метилпіролідон, або з триметилсилілціанідом у присутності палладійового катализатора, бажано, тетракіс(трифенілфосфін)палладію(0) у тріетиламіні зі зворотним холодильником

для отримання сполуки формули (Vb), яку можна далі перетворити у сполуку формули (Vld), а далі - у сполуку формули (Vle), (в якій R_7 - атом гідрогену чи (C_1-C_4) алкіл), або перетворенні похідного карбоксаміда формули (Vc) у стандартний спосіб, відомий спеціалістам.

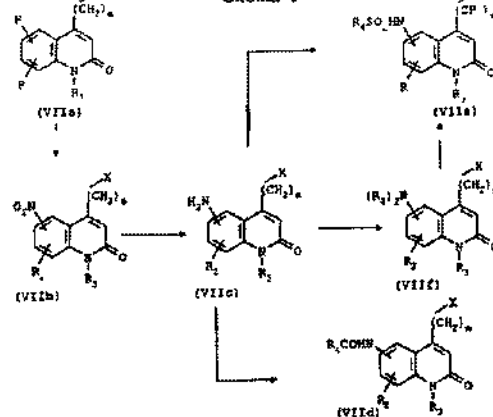
Згідно зі схемою 3 сполука формули (Vla), що відповідає формулі (VI) (в якій R_1 - атом іоду, R_2 визначено вище, R_3 - атом гідрогену чи (C_1-C_4) алкіл, а $m = 2$) реагує з таким тіолом, як тіометоксид натрію, у присутності тетракіс(трифенілфосфін)палладію(0) у такому спирті, як етанол, пропанол або бутанол, для отримання сполуки формули (Vlb) (в якій R_4 - (C_1-C_4) алкіл), яку можна перетворити у сполуку формули (Vic) окисацією.

Схема 3



Для виготовлення сполук формули (I), в яких R_1 та/або R_2 - нітро-, аміногрупа, групи $-NHCOR_4$, $-NHSO_2R_4$ або $-N(R_4)_2$, де R_4 - (C_1-C_4) алкіл, синтез відповідних сполук формули (VII) проводять згідно зі схемою 4.

Схема 4



Нитрування сполуки формули (VIIa), що відповідає сполуці формули (VII) (в якій R_1 - атом гідрогену, X - атом галогену, а R_3 - атом гідрогену чи (C_1-C_4) алкіл) проводять для отримання сполуки формули (VIIb), яку перетворюють у сполуку формули (VIIc) відновленням воднем, останню сполуку перетворюють або у сполуку формули (Vld) реакцією з хлорангідридом карбоної кислоти формули R_4COCl , або у сполуку формули (VIIe) реакцією з хлорангідридом сульфенової кислоти формули R_4SO_2Cl , або у сполуку формули (VIIa) N-діалкілюванням. Далі ці сполуки реагують з 4-(1-піперазин-ніл)тієн[3,2-с]піридином чи 4-(4-флуорбензоіл)-1-піридином згідно схеми 1.

Для виготовлення сполук формули (I), в яких R_1 та/або R_2 - гідроксильна група, деалкілювання відповідних алкоксильованих похідних формули (I) (в яких R_1 та/або R_2 - алкоксильна група) можна провести у стандартних умовах, відомих спеціалістам, наприклад, обробкою 48% гідробромідною кислотою. Вихідні сполуки є у вільному про дажу або описані у літературі, чи виготовлені описаними тут, або відомими спеціалістам способами.

Так, 4-(ацетилокси)-2H,3H-піран-2,6-діон виго-

товляють з 3-оксоглутарової кислоти згідно з E G Frandsen & N Jacobsen, J Chem Soc Perkin I, pp 933 - 6 (1978)

Спосіб циклізації, пристосований для цього, описано у європейських патентних заявках EP 0364327 та EP 0577325

Введення нітрилу у сполуки формули (V) проводять згідно зі способом, описаним N Chantani & T Hanafusa, J Org Chem 51 4714 - 4716 (1986)

Ароматичне нуклеофільне заміщення іодованих арилів тіопатами базується на способі, описаному T Migita et al, Bull Chem Soc Japan, 53 1385 (1980)

4-(1-піперазиніл)пієн[3,2-с]придин синтезують згідно J S New et al, J Med Chem 32 № 6 1147 - 56 (1989)

Нижченадані приклади ілюструють винахід без його обмеження. Мікроаналіз, ІК, ЯМР та масспектри підтверджують структуру отриманих сполук

Хімічну будову та фізичні властивості ряду сполук згідно з винаходом проілюстровано у нижченаданих таблицях

Співвідношення (х у) відповідає співвідношенню (кислота/основа)

Приклад 1 (Сполука 27)

Гідрохлорид (2 1) 6-метокси-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]придин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону

1 1 3-(ацетилокси)-5-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-5-оксо-2-пентенова кислота 27г (158ммоль) 4-(ацетилокси)-2H,3H-піран-2,6-діону при енергійному перемішуванні при кімнатній температурі додавали до розчину 20г (146ммоль) N-метил-4-метоксіаніліну у 100мл оцтової кислоти. Через 5 годин перемішування при кімнатній температурі додавали 700мл льодяної води і перемішували суміш 30 хвилин. Отриману бежеву тверду речовину відділяли від розчину, промивали водою, подрібнювали у діетилетері, сушили над пентоксидом фосфору 24 год при 40°C

Отримали 28,1г твердого продукту Т плавл 85 - 88°C Вихід 76%

1 2 6-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-4-хіноліноцтова кислота

41г (133ммоль) 3-(ацетилокси)-5-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-5-оксо-2-пентенової кислоти невеликими порціями додавали при кімнатній температурі до 70мл сульфатної кислоти (96 - 97%) і суміш при перемішуванні нагрівали до 80°C протягом 1,5 години. Після охолодження реакційну суміш виливали у 100г льоду та 100мл води, перемішували 15 хвилин, тверду речовину відділяли від розчину, рясно промивали водою і сушили 48 годин при 50°C

Зібрали 14,9г суміші 6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хіноліноцтової кислоти та 6-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-4-хіноліноцтової кислоти Вихід 45%

1 3 Метил(6-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-4-хінолінацетат)

16мл (219ммоль) тіонілхлориду по краплям при перемішуванні додавали при кімнатній температурі до суспензії 16,8г (68ммоль) суміші 6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хіноліноцтової кислоти та 6-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-4-хіноліноцтової кислоти у 250мл метанолу і продовжували перемішування 16 годин. Розчинник випарювали під

зниженим тиском і залишок вносили до 400мл дихлорметану. Суміш промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, а далі водою, органічну фазу сушили сульфатом натрію. Після фільтрування та концентрування було отримано 12,6г суміші двох естерів (71%). Обидва естери відокремлювали флешхроматографією на діоксиді силіцію, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан 3 97

Отримали 4,0г метил(6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хінолінацетату), т плавл 129 - 130°C, та 7,8г метил(6-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-4-хінолінацетату), т плавл 223 - 224°C

1 4 4-(2-гідроксіетил)-6-метокси-2(1H)-хінолон

1,4г (37ммоль) борогідриду натрію додали при кімнатній температурі до суспензії 3,1г (12,5ммоль) метил(6-метокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолінацетату) у 100мл сухого тетрагідрофурану та 1мл метанолу, нагрівали зі зворотним холодильником 16 годин. Після охолодження до 5°C по краплям додали 1мл метанолу, а через 30 хвилин 0,5г борогідриду натрію і знов нагрівали реакційну суміш подальше 8 годин. Після охолодження та обробки 5мл метанолу розчинник випарювали та залишок вносили у 200мл дихлорметану та 100мл 1N соляної кислоти. Органічну фазу відокремлювали, промивали водою та сушили сульфатом натрію. Після фільтрування та концентрування під вакуумом отримали 1,95г очікуваного спирту

Вихід 72%

1 5 4-(2-хлоретил)-6-метокси-2(1H)-хінолон

3,4мл (46,6ммоль) тіонілхлориду при перемішуванні додавали при кімнатній температурі до суспензії 3,11г (14,2ммоль) 4-(2-гідроксіетил)-6-метокси-2(1H)-хінолону у 50мл хлороформу та 3мл диметилформаміду. Суспензію нагрівали зі зворотним холодильником 14 годин (повне розчинення). Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші по краплям додали 50мл води і продовжували перемішування 30 хвилин. Органічну фазу зібрали, відокремили відстоюванням після утворення осаду, промили водою, висушили сульфатом магнію та профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Отримали 3,2г біложовтого твердого продукту

Т плавл 231 - 232°C

Вихід 94%

1 6 Гідрохлорид 6-метокси-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]придин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону (2 1)

1,2г (5ммоль) 4-(2-хлоретил)-6-метокси-2(1H)-хінолону додали до суспензії 1,2г (5,5ммоль) 4-(1-піперазиніл)тієн[3,2-с]придину та 0,44г (5,25ммоль) гідрокарбонату натрію у 15мл ацетонітрилу і суміш нагрівали зі зворотним холодильником 10 годин. Після випарювання розчинника під вакуумом залишок внесли до 100мл дихлорметану і послідовно промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, а далі водою. Після висушування сульфатом натрію, фільтрування та конденсування фільтрату сирий продукт очищали флешхроматографією на діоксиді силіцію, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (5 95), що містила сліди водного аміаку. У вигляді основи було отримано 0,50г продукту Вихід 24%

Дигідрохлорид виготовляли у суміші метанол/хлороводнева кислота/етер. Т плавл 254°C (з

розкладанням)

Приклад 2 (Сполука 28)

Гідрохлорид (1 1) 4-[2-[4-(4-флуорбензоіл)-1-піпериділ]етил]-6-метокси-2(1H)-хінолону

Суміш 1,1г (4,6ммоль) 4-(2-хлоретил)-6-метокси-2(1H)-хінолону, 1,0г (5,5ммоль) 4-(4-флуорбензоіл)піперидину та 0,38г (4,6ммоль) гідрокарбонату натрію у 20мл ацетонітрилу нагрівали зі зворотним холодильником 8,5 годин. Після випарювання реакційної суміші досуха сирий продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (5 : 95), що містила сліди водного аміаку.

У вигляді основи було отримано 0,53г очікуваного продукту.

Вихід 30%

Гідрохлорид виготовляли у суміші метанол/хлороводнева кислота

Т. плавл. 237°C (з розкладанням)

Приклад 3 (Сполука 4)

Гідрохлорид (1 1) 6-хлор-4-[2-[4-(4-флуорбензоіл)-1-піпериділ]етил]-1-метил-2(1H)-хінолону

3 1 3-(ацетилокси)-5-[(4-хлорфеніл)метиламіно]-5-оксо-2-пентенова кислота

19,8г (116ммоль) 4-(ацетилокси)-2H,3H-піран-2,6-діону при перемішуванні до давали малими порціями до розчину 15г (106ммоль) 4-хлор-М-метилбензаміну у 40мл чистої оцтової кислоти. Реакційну суміш 3 години перемішували при 35°C, охолоджували до кімнатної температури і розбавляли 10мл льодяної води. Тверду речовину відокремлювали відстоюванням, рясно промивали водою та сушили при 40°C 48 годин.

25,5г очікуваної сполуки отримали у вигляді аморфної твердої речовини, яку без подальшої обробки використовували у наступній операції.

Вихід 77%

3 2 6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хіноліноцтова кислота

25,5г (81,8ммоль) 3-(ацетилокси)-5-[(4-хлорфеніл)метиламіно]-5-оксо-2-пентенової кислоти невеликими порціями при енергійному перемішуванні вводили до 40мл концентрованої сульфатної кислоти при кімнатній температурі. Реакційну суміш далі нагрівали до 85°C 60 хвилин, охолоджували і виливали у суміш 500г льоду та 500мл води. Тверду речовину відокремлювали відстоюванням, промивали водою та сушили при 40°C 24 години.

Отримані 9,47г очікуваної сполуки без подальшої обробки використовували у наступній операції.

Вихід 46%

3 3 Метил(6-хлор-1-метил-1,2-дигідро-4-хінолінацетат)

11мл (147ммоль) тіонілхлориду приблизно 30 хвилин по краплям при перемішуванні додавали до суспензії 12,5г (49ммоль) 6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хіноліноцтової кислоти у 150мл метанолу. Суміш перемішували 17 годин при кімнатній температурі і розчинник видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли у 400мл дихлорметану і далі промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, а далі водою. Органічну фазу сушили сульфатом натрію і фільтрат та конденсували. Було отримано 11,16г очікуваної сполуки.

Т. плавл. 99 - 101°C

Вихід 85%

3 4 6-хлор-4-(2-гідроксіетил)-1-метил-2(1H)-хінолон

3,0г (79ммоль) борогідриду натрію додали до суспензії 5,9г (23,4ммоль) метил(6-хлор-1-метил-1,2-дигідро-4-хінолінацетату) у 100мл сухого тетрагідрофурану та 10мл метанолу і нагрівали зі зворотним холодильником 9 годин. Після охолодження розчинник випарювали під вакуумом та залишок вносили у 400мл дихлорметану та 100мл 3N соляної кислоти. Органічну фазу промивали водою та сушили сульфатом натрію, фільтрували та фільтрат конденсували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (5 : 95).

Отримали 5,9г очікуваного спирту.

Вихід 92%

Т. плавл. 169 - 170°C

3 5 6-хлор-4-(2-хлоретил)-1-метил-2(1H)-хінолон

5,5мл (75ммоль) тіонілхлориду при перемішуванні додавали по краплям до суспензії 5,9г (24,8ммоль) 6-хлор-4-(2-гідроксіетил)-1-метил-2(1H)-хінолону у 120мл хлороформу з двома краплями піридину та двома краплями диметилформаміду. Реакційне середовище обережно нагрівали зі зворотним холодильником 2,5 години, а далі обробляли, як описано у прикладі 1 5.

Отримали 5,4г очікуваного продукту.

Т. плавл. 120 - 122°C

Вихід 88%

3 6 Гідрохлорид (1 1) 6-хлор-4-[2-[4-(4-флуорбензоіл)-1-піпериділ]етил]-1-метил-2(1H)-хінолону

Суміш 0,90г (3,5ммоль) 6-хлор-4-(2-хлоретил)-1-метил-2(1H)-хінолону, 0,71г (4,0ммоль) 4-(4-флуорбензоіл)піперидину та 0,60г (7,0ммоль) гідрокарбонату натрію у 15мл ацетонітрилу нагрівали зі зворотним холодильником 11 годин. Реакційну суміш випарювали досуха і сирий продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (4 : 96), що містила сліди водного аміаку.

У вигляді основи було отримано 0,86г очікуваного продукту.

Вихід 62%

Гідрохлорид виготовляли у суміші метанол/хлороводнева кислота/етер

Т. плавл. 244°C (з розкладанням)

Приклад 4 (Сполука 5)

Гідрохлорид (2 1) 6-флуор-1-метил-4-[2-[4-(пі-єн[3,2-с]піридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону

4 1 3-(ацетилокси)-5-[(4-флуорфеніл)метиламіно]-5-оксо-2-пентенова кислота

9,93г (58,4ммоль) 4-(ацетилокси)-2H,3H-піран-2,6-діону при перемішуванні не великими порціями додавали до розчину 6,64г (53,1ммоль) N-метил-4-флуораніліну у 100мл чистої оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували 2 години при 35°C, охолоджували до кімнатної температури і розбавляли 500мл льодяної води. Отриману тверду речовину відділяли від розчину, рясно промивали водою і сушили у сушильній шафі (40°C) 48 годин.

Отримали 28,1г очікуваного продукту у вигляді аморфної твердої речовини, що плавиться нижче 50°C.

Вихід 76%,
4 2 6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хіноліноцтова кислота

31,8г (107ммоль) 3-(ацетипокси)-5-[(4-флуор-феніл)метиламіно]-5-оксо-2-пентенової кислоти невеликими порціями при інтенсивному перемішуванні додали при кімнатній температурі до 130мл концентрованої сульфатної кислоти, реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом 1,5 години. Після охолодження цей розчин виливали у суміш 500г льоду та 500мл води. Одержану сіру тверду речовину відділяли від розчину, промивали водою, подрібнювали у діетиловому етері і сушили 24 години при 40°C

Отримали 11,37г продукту

Т плавл 230°C

Вихід 45%

4 3 метил(6-флуор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хінолінацетат)

16мл (219ммоль) тіонілхлориду по краплям при перемішуванні протягом приблизно 30 хвилин додавали до суспензії 11,37г (49,38ммоль) суміші 6-флуор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хіноліноцтрової кислоти у 120мл метанолу. Суміш перемішували протягом ночі (13 годин) при кімнатній температурі і розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок розчиняли у 400мл дихлорметану і дали промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, а потім водою. Після сушки сульфатом натрію, фільтрування та концентрування фільтрату отримали 9,6г очікуваного продукту

Т плавл 134 - 135°C

Вихід 78%

4 4 6-флуор-4-(2-гідроксietил)-1-метил-2(1H)-хінолон

3,78г (100ммоль) борогидриду натрію додали до суспензії 8,0г (32ммоль) метил(6-флуор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолінацетату) у 100мл сухого тетрагідрофурану і суміш нагрівали зі зворотним холодильником 20 годин. Після охолодження до 5°C по краплям додали 2мл метанолу та 3г борогидриду натрію і нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником 12 годин. Розчинник випарювали під вакуумом та залишок вносили у 400мл дихлорметану та 150мл 2N соляної кислоти, органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом натрію, фільтрували та фільтрат концентрували

Отримали 1,95г очікуваного спирту

Вихід 66%

Т плавл 153 - 154°C

4 5 4-(2-хлоретил)-6-флуор-1-метил-2(1H)-хінолон

3мл (41ммоль) тіонілхлориду додавали по краплям при перемішуванні до суспензії 2,2г (9,95ммоль) 6-флуор-4-(2-гідроксietил)-1-метил-2(1H)-хінолону у 100мл хлороформу з двома краплями піридину та двома краплями диметилформаміду. Реакційну суміш обережно нагрівали зі зворотним холодильником 4,5 години. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші по краплям додали 50мл води і продовжували перемішування 30 хвилин. Органічну фазу збрали, відокремили відстоюванням після утворення осаду, промили водою, висушили сульфатом магнію та профільтрували. Фільтрат концентрували

під вакуумом. Отримали 2,36г очікуваного хлориду

Т плавл 141 - 142°C

Вихід 98%

4 6 Гідрохлорид (2 1) 6-флуор-1-метил-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]піридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону

1,4г (5,8ммоль) 4-(2-хлоретил)-6-флуор-1-метил-2(1H)-хінолону додали до суміші 1,3г (5,9ммоль) 4-(1-піперазиніл)тієн[3,2-с]піридину та 0,50г (5,95ммоль) гідрокарбонату натрію у 20мл ацетонітрилу і нагрівали реакційну суміш до 55 - 60°C 18 годин. Розчинник випарювали і залишок внесли до 100мл дихлоретану, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, а далі водою. Органічну фазу висушували сульфатом натрію, фільтрували та конденсували фільтрат. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (5 95), що містила сліди водного аміаку

У вигляді основи отримано 0,70г очікуваного продукту

Вихід 27%

Основу розчиняли у 10мл метанолу і обробляли надлишком 2N розчину гідрогенхлориду у етері. Отриманий осад відокремлювали, перекристалізовували з метанолу і сушили під вакуумом. Отримали 0,38г дигідрохлориду

Т плавл 280°C (з розкладанням)

Приклад 5 (Споука 10)

Гідрохлорид (2 1) 7-флуор-2-оксо-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]піридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-1,2-дигідро-1-хіноліноцтрової кислоти

2,9мл 0,5M розчину трет-бутил(бромацетату) у тетрагідрофурані по краплям додали до суміші 0,50г (1,23ммоль) 7-флуор-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]піридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону (виготовленого з 3-флуораніліну, як описано у прикладі 4), 0,10г (1,79ммоль) свіжорозмолотого гідроксиду калію та 0,12г (0,37ммоль) броміду тетрабутиламонію у 20мл тетрагідрофурану при 0 - 5°C. Через 30 хвилин витримки при 0 - 5°C температурі дали піднятися до кімнатної і продовжували перемішування 6 годин. Розчинник випарювали під вакуумом і залишок вносили до 100мл дихлорметану, органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом натрію та конденсували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (5 95), що містила сліди водного аміаку

Отримали 0,48г трет-бутил(N-ацетату) у вигляді густого безбарвного масла

Вихід 75%

50мл 3N розчину гідрогенхлориду у етилацетаті додали до цього масла і суміш при кімнатній температурі перемішували 4 години, випарювали досуха і отриману білу тверду речовину подрібнювали у етері та сушили під вакуумом. Отримали 0,47г очікуваної кислоти у вигляді дигідрохлориду

Вихід 87%

Т плавл 218 - 220°C (з розкладанням)

Приклад 6 (Споука 12)

Гідрохлорид (2 1) 7-флуор-2-оксо-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]піридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-1,2-дигідро-1-хінолінацетаміда

3,9мл 0,5M розчину бромацетаміду у тетрагідро-

рофурані по краплям додали до суміші 0,53г (1,3ммоль) 7-флуор-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]піридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону, 0,10г (1,79ммоль) розмолотого гідроксиду каїю та 0,13г (0,4ммоль) броміда тетрабутиламонія у 25мл тетрагідрофурану при 0 - 5°C. Через 30 хвилин температури дали піднятися до кімнатної і продовжували перемішування 20 годин. Реакційну суміш випарювали під вакуумом досуха і залишок вносили до 100мл дихлорметану, органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом магнію та концентрували. Сирий продукт подрібнювали у суміші етер/дихлорметан (1 : 3), тверду речовину відбирали та очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (10 : 90), що містила сліди водного аміаку.

Отримали 0,303г білої твердої речовини, яку перетворили у дигідрохлорид у суміші 2М соляна кислота/етер/метанол.

Отримали 0,32г дигідрохлориду

Вихід 75%

Т. плавл. 280°C (з розкладанням)

Приклад 7 (Сполука 20)

Гідрохлорид (2 : 1) 1-метил-2-оксо-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]піридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-1,2-дигідро-6-хінолінакарбонітрил

7.1 Метил(6-ціан-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хінолінацетат) 1,1мл триметилсилілціаніду (0,84ммоль) разом з 0,15г (0,13ммоль) тетракістрифенілфосфінпаладію додали до розчину 0,50г (1,4ммоль) метил(6-іод-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хінолінацетату) (виготовленого з N-метил-4-іоданіліну, як описано у прикладі 1) у 6мл безводного тріетиламіну. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником у атмосфері азоту 4 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш виливали у 60мл толуолу та 60мл води. Органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом натрію та концентрували під вакуумом. Залишок очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (5 : 95).

Отримали 0,313г очікуваного нтрилу. Вихід 87%

Т. плавл. 202 - 203°C

7.2 6-ціан-4-(2-гідроксietил)-1-метил-2(1H)-хінолон

7.2.1 6-ціан-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хіноліноцтова кислота

10,4мл 0,5N розчину гідроксиду літію по краплям додали до 1,21г (4,7ммоль) метил(6-ціан-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хінолінацетату) у 10мл метанолу при 0 - 5°C. Температури дали піднятися до кімнатної і реакційну суміш перемішували 2 години, потім вилили у 250мл льодяної води і підкислили до pH 2 - 3 4N соляною кислотою. Утворений білий осад відбирали, промивали водою і сушили у вакуумі при 40°C.

Отримали 0,85г очікуваного продукту

Вихід 75%

Т. плавл. 238°C

7.2.2 6-ціан-4-(2-гідроксietил)-1-метил-2(1H)-хінолон

0,22мл тріетиламіну (1,58ммоль) додали при -10°C до суспензії 0,365г (1,51ммоль) 6-ціан-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хіноліноцтвої кислоти у

10мл тетрагідрофурану, а потім по краплям додали 0,16мл (1,6ммоль) етилхлорформіату. Після перемішування при -10°C протягом 45 хвилин реакційну суміш фільтрували і тверду речовину промивали 3 x 8мл тетрагідрофурану. Дали до фільтрату при 5 - 10°C додали 0,25г (6,61ммоль) боропдиду натрію, а потім 0,94мл метанолу. Після перемішування протягом 2 годин при 5 - 10°C до суміші додали 13мл 1N соляної кислоти. Суміш екстрагували дихлорметаном, а потім етилацетатом. Органічні фази сушили сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Отримали 0,315г продукту.

Вихід 92%

Т. плавл. 231 - 233°C

7.3 4-(2-брометил)-6-ціан-1-метил-2(1H)-хінолон

0,24г (1,05ммоль) 6-ціан-4-(2-гідроксietил)-1-метил-2(1H)-хінолону додали невеликими порціями до 0,48г (1,14ммоль) дибромтрифенілфосфору у 14мл дихлорметану при кімнатній температурі. Через 75 хвилин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш виливали у 200мл дихлорметану і промивали її водою. Органічну фазу сушили сульфатом натрію, фільтрували та конденсували під вакуумом. Білий залишок розтирали у діетиленетері. Отриману тверду речовину вносили у мінімум дихлорметану і суміш швидко фільтрували крізь шар діоксиду силіцію, елюючи етером, фільтрат випарювали.

Отримали 0,20г продукту, який використовува-ли без подальшої очистки. Вихід 65%

7.4 Гідрохлорид (2 : 1) 1-метил-2-оксо-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]піридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону

Суміш 0,19г (0,65ммоль) 4-(2-брометил)-6-ціан-1-метил-2(1H)-хінолону, 0,15г (0,65ммоль) 4-(1-піперазиніл)тієн[3,2-с]піридину та 0,09г (0,11ммоль) гідрокарбонату натрію у 10мл ацетонітрилу нагрівали 36 годин при 55°C. Реакційну суміш випарювали досуха, залишок вносили до 100мл хлороформу і промивали органічну фазу водою, сушили сульфатом натрію, концентрували і сирий продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (10 : 90), що містила сліди водного аміаку.

Отримали 0,211г основи у вигляді безбарвного масла.

Вихід 48%

Дигідрохлорид виготовили у суміші 2М соляна кислота/етер/метанол.

Отримали 0,182г дигідрохлориду

Т. плавл. 200°C (з розкладанням)

Приклад 8 (Сполука 17)

Гідрохлорид (2 : 1) 6-гідрокси-1-метил-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]піридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону

0,47г (1,08ммоль) 6-метокси-1-метил-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]піридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону (отриманого з метил(6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-4-хінолінацетату), як у прикладі 1) додали до 25мл 48% гідрогенбромідної кислоти і нагрівали суміш зі зворотним холодильником 3 години. Після охолодження сирий осад відфільтрували, промивали холодною водою і сушили під вакуумом при 40°C. У вигляді диброміду одержали 0,444г продукту.

Вихід 71%

0,14г (0,24ммоль) цього продукту внесли до 20мл 3,7Н розчину гідрогенхлориду у безводному метанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі 3 години. Осад відокремили, промили діетилетером та сушили у сушильній шафі.

Отримали 0,112г очікуваного продукту. Вихід 95%.

Т. плавл. 227°C (з розкладанням).

Приклад 9 (Сполука 18)

Гідрохлорид (2-1) 6-нітро-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]пиридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону

9.1 4-(2-хлоретил)-6-нітро-2(1H)-хінолон 20,0г (96,4ммоль) 4-(2-хлоретил)-2(1H)-хінолону невеликими порціями додавали до охолодженої до 5°C суміші 120мл 65% нітратної та 80мл концентрованої сульфатної кислоти, і суміш нагрівали при 45°C 2 години. Реакційну суміш виливали у 800мл льодяної води, білдожовтий осад відокремлювали, промивали водою і сушили у вакуумі.

Отримали 22,5г очікуваного продукту.

Вихід 92%.

Т. плавл. 239 - 237°C.

9.2 Гідрохлорид (2-1) 6-нітро-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]пиридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону

Суміш 1г (3,96ммоль) 4-(2-хлоретил)-6-нітро-2(1H)-хінолону, 0,87г (4ммоль) 4-(1-піперазиніл)тієн[3,2-с]пиридину та 0,5г (5,95ммоль) гідрокарбонату натрію у 10мл диметилформаміду нагрівали 20 годин при 50°C. Залишок дали відфільтровувати і промивали водою, 200мл води додавали до фільтрату і утворений осад відокремлювали і сушили у вакуумі.

22,5г очікуваного продукту отримали у вигляді основи.

Вихід 74%.

Гідрохлорид виготовили у суміші етер/метанол/соляна кислота.

Т. плавл. 242°C (з розкладанням).

Приклад 10 (Сполука 16)

Гідрохлорид (3-1) 6-аміно-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]пиридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону

10.1 Гідрохлорид (1-1) 6-аміно-4-(2-хлоретил)-2(1H)-хінолону

0,70г палладію на активованому вугіллі (5% Pd) додали при кімнатній температурі до суспензії 3,5г (13,8ммоль) 4-(2-хлоретил)-6-нітро-2(1H)-хінолону у 300мл метанолу, суміш перемішували при тиску водню 0,06МПа 3 години. Відфільтровували катализатор і фільтрат конденсували.

2,97г продукту отримали у вигляді основи.

Гідрохлорид виготовили у суміші етер/метанол/соляна кислота.

Т. плавл. > 242°C.

10.2 Гідрохлорид (3-1) 6-аміно-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]пиридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону

Суміш 0,35г (1,35ммоль) гідрохлориду 6-аміно-4-(2-хлоретил)-2(1H)-хінолону, 0,33г (1,5ммоль) 4-(1-піперазиніл)тієн[3,2-с]пиридину та 0,17г (5,95ммоль) гідрокарбонату натрію у 10мл диметилформаміду нагрівали 24 години при 60°C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли 50мл води і сирий продукт екстрагували хлороформом. Органічну фазу сушили сульфатом натрію і концентрували. Сирий про-

дукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи спочатку сумішшю метанол/етилацетат (6,5 : 93,5), що містила сліди тріетиламіну, а потім сумішшю метанол/дихлорметан (6,5 : 93,5), що містила сліди водного аміаку.

0,14г продукту отримали у вигляді основи.

Вихід 26%.

Тригідрохлорид дали виготовили у стандартних умовах.

Т. плавл. 233°C (з розкладанням).

Приклад 11 (Сполука 33)

Гідрохлорид (2-1) 6-ацетиламіно-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]пиридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону

11.1 Гідрохлорид (1-1) 6-ацетиламіно-4-(2-хлоретил)-2(1H)-хінолону 0,75мл (5,39ммоль) тріетиламіну, а потім 0,35мл (4,9ммоль) ацетилхлориду при кімнатній температурі додали до суспензії 1,0г (4,49ммоль) 6-аміно-4-(2-хлоретил)-2(1H)-хінолону у 50мл хлороформу. Суміш перемішували 16 годин, а потім розбавили 200мл хлороформу. Суспензію промивали 1Н соляною кислотою і відокремлювали осад.

Отримали 0,72г очікуваного продукту. Вихід 60%.

11.2 Гідрохлорид (2-1) 6-ацетиламіно-4-[2-[4-(тієн[3,2-с]пиридин-4-іл)-1-піперазиніл]етил]-2(1H)-хінолону

Суміш 0,35г (1,32ммоль) гідрохлориду 6-ацетиламіно-4-(2-хлоретил)-2(1H)-хінолону, 0,38г (1,75ммоль) 4-(1-піперазиніл)тієн[3,2-с]пиридину та 0,17г (2ммоль) гідрокарбонату натрію у 10мл диметилформаміду нагрівали 24 години при 60°C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли 100мл води і залишали на ніч при 5°C. Утворений продукт відокремлювали і сушили у вакуумі. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи спочатку сумішшю метанол/етилацетат (5 : 95), а потім сумішшю метанол/дихлорметан (10 : 90), що містила сліди водного аміаку.

0,20г продукту отримали у вигляді основи.

Вихід 34%.

Дигідрохлорид дали виготовили у стандартних умовах.

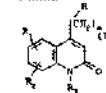
Т. плавл. 225°C (з розкладанням).

Пояснення до таблиці:

- у колонці "Сіль" HCl означає гідрохлорид, співвідношення (х : у) відповідає співвідношенню (кислота : основа), відсутність позначки означає речовину у вигляді основи.

у колонці "Т. плавл." d означає плавлення з розкладанням.

Таблиця



Но	R ₁	R ₂	R ₃	n	X	Сіль	Темп. плавл. (°C)
1		H	H	2		HCl (2 : 1)	215 (d)
2	H	H	CH ₂ COOH	2		HCl ^a (2 : 1)	274 (d)

№	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Сіль	Темп плавлення (°C)
3	6 Cl	H	CH ₃	2		HCl (2:1)	27 (d)
1	6 Cl	H	CH ₃	2		HCl (2:1)	244 (f)
5	6 Cl	H	CH ₃	2		HCl (2:1)	266 (f)
4	7 Cl	H	H	2		HCl (2:1)	260 (f)

№	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Сіль	Темп плавлення (°C)
7	7 Cl	H	H	2		HCl (2:1)	263 (d)
8	7 F	H	-H	2		HCl (2:1)	302 (f)
9	7 F	H	CH ₂ CH ₂ OH	2		HCl (2:1)	390 (f)
10	7 F	H	CH ₂ COOH	2		HCl (2:1)	248 (f)

№	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Сіль	Темп плавлення (°C)
11	-F	H	CH ₂ COOCH ₂ (CH ₂) ₃	2		HCl (2:1)	>41
12	7 F	H	CH ₂ COOH	2		HCl (2:1)	280 (d)
13	7-F	H	CH ₂ COHCH ₃	2		HCl (2:1)	245 (d)
14	7 F	H	-CH ₂ COHCH ₂ CH ₃	2		HCl (2:1)	260 (f)

№	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Сіль	Темп плавлення (°C)
5	7 F	H	CH ₂ CH ₂ COOCH ₂ (CH ₂) ₃	2		HCl (2:1)	27 (f)
16	6 NO ₂	H	-H	2		HCl (2:1)	233 (d)
17	6 OH	H	-CH ₃	2		HCl (2:1)	227 (d)
18	6 NO ₂	H	-H	2		HCl (2:1)	252 (d)

№	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Сіль	Темп плавлення (°C)
19	6 NO ₂	-H	H	2		HCl (2:1)	250 (d)
20	6 CH ₃	H	CH ₃	2		HCl (2:1)	200 (d)
21	6 CH ₃	H	H	2		HCl (2:1)	235 (d)
22	6 CH ₃	H	H	2		HCl (2:1)	275 (d)

№	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Сіль	Темп плавлення (°C)
23	6 CH ₃	-H	-CH ₃	2		HCl (2:1)	243 (d)
24	6-(4-ClC ₂ H ₄) ₂	H	H	2		HCl (2:1)	192 (f)
25	6-(4-ClC ₂ H ₄) ₂	-H	-H	2		HCl (2:1)	189 (d)
26	6-(4-ClC ₂ H ₄) ₂	H	CH ₂ COOH	2		HCl (2:1)	204 (f)

№	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Сіль	Темп плавлення (°C)
27	6-OCCH ₃	H	H	2		HCl (2:1)	254 (d)
28	6-OCCH ₃	H	H	2		HCl (2:1)	277 (d)
29	6-OCCH ₃	H	CH ₃	2		HCl (2:1)	246 (d)
30	7-OCCH ₃	-H	H	2		HCl (2:1)	207 (f)

№	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Сіль	Темп плавлення (°C)
31	7-OCCH ₃	H	-CH ₂ COHCH ₂	2		HCl (2:1)	228 (d)
32	6-OCF ₃	H	CH ₃	2		HCl (2:1)	146 (d)
33	6-PhCOCH ₃	H	H	2		HCl (2:1)	225 (d)
34	6-PhSO ₂ CH ₃	H	H	2		HCl (2:1)	>200

№	R ₁	R ₂	R ₃	n	A	Сіль	Темп плавлення (°C)
35	6-(C ₂ H ₅) ₂	-H	H	2		HCl (2:1)	>10 (d)

Сполуки згідно з винаходом піддавали фармацевтичному дослідженню, що показало їх властивості антагоністів серотоніну та їх цінність як терапевтичних активних.

Так, сполуки згідно з винаходом тестували на здатність інгібувати вазопресорну дію серотоніну. Використовували самців пацюків (Sprague-Dawley, Charles River France) масою 250 - 300г, їх анестезували пентабарбіталом натрію (60мг/кг, внутрішньочеревним шляхом) та підтримували штучним диханням (респиратор Harvard™ - рівень респірації 70мл/хв, об'єм повітря - 1мл на 100г маси тіла). Тварин забивали металевим прутком, уведеним в орбіту правого ока вздовж спинного хребта. Правий та лівий блукаючі нерви секціонували (біваготомія), а праву сонну артерію перев'язували, ліву сонну артерію катетеризували з метою вимірювання артеріального кров'яного тиску, використовуючи камеру для вимірювання тиску (типу Statham™ P23Db). Стегнову вену катетеризували з метою введення різних сполук. Підвищення кров'яного тиску, індуковане внутрішньовенним введенням се-

ротоніну у дозі 30мг/кг, вимірювали. Сполуки згідно з винаходом або розбавитель для ліків вводили за 5 хвилин (для вивчення при внутрішньовенному введенні) або за 75 хвилин (для вивчення при оральному введенні) до введення серотоніну. Сполуки згідно з винаходом застосовували у дозах в межах 0,001 - 10мг/кг. Процент інгибування відносно серотоніну використовували для оцінки потенційної активності сполук згідно з винаходом як антагоністів серотоніну.

Сполуки згідно з винаходом також тестували в рамках моделі звужування судин суматриптаном на ізольованих підшкірних венах собак (антагоністична активність на рецепторах типу 5-HT₁, згідно з Humphrey et al., Br J Pharmacol 1988 94 1123).

Підшкірні вени гончаків або собак Anglo-Poitvin видаляли під анестезією внутрішньовенною ін'єкцією пентабарбіталу. Судину розрізали на спіралі шириною 0,4см, а потім ділили на сегменти довжиною 0,5см. Кожний фрагмент, уставлений між двома затискачами, розміщали у ізольованій камері для органу, яка вміщувала 20мл фізіологічного розчину Кребса такого складу (у мМ): NaCl 118, RCl 4,7, MgCl₂ 1,2, CaCl₂ 2,6, NaHCO₃ 25, глюкоза 11,1, аскорбінова кислота 0,11. Орган, витриманий при 37°C у струмі карбогену (95%O₂/5%CO₂) при pH 7,4, було поєднано з ізометричним вимірювальним приладом типу 351 Hugo Sachs з базовим навантаженням 2г і зв'язано з поліграфом Gould 2400S, здатним визначати зміну напруження. Отримані дані обробляли за допомогою мікрокомп'ютера. Через 90 хвилин спокою, що різноманітні частими промиваннями, під час яких змінювали базове навантаження, орган стимулювали 3 μM норадреналіном з метою контролю його життєздатності. Потім будували графік залежності скорочення під дією суматриптану від його концентрації у межах 10нМ - 10μМ. При досягненні максимального скорочення (плато при дії двох послідовних концентрацій суматриптану), препарат рясно промивали, чергуючи періоди відпочинку для того, щоб дати органу змогу повернутися до початкового напруження. Сполуку при досліді далі додавали у камеру для органу за 15 хвилин до початку побудови другого графіку залежності скорочення під дією суматриптану. Скорочення, отримане у присутності сполуки виражали як процент від максимального скорочення, яке було визначено за першим графіком. Графіки аналізували нелінійною регресією, щоб визначити E_{макс} (максимальна відповідь) та E_{K50} (концентрація, що визиває 50% максимальної відповіді). Антагоністичну здатність сполуки оцінювали розрахунком константи дисоціації K_d згідно з рівнянням K_d = [молярна концентрація сполуки] / (CR-1), де CR - відношення величини E_{K50} суматриптану у присутності та відсутності сполуки. Результат виражали як pA₂ = -logK_d. Величина pA₂ сполук згідно з винаходом більша за 6.

Сполуки згідно з винаходом також тестували на інгибування зв'язку [³H]спіроперидолу з серотонінергічними рецепторами кори головного мозку пацієнтів типу 5-HT₂. Для цього тесту видаляли мо-

зок пацієнтів і його кору відокремлювали та гомогенізували при 0°C у 20 об'ємах суміші, що містить на л 50ммоль буферу Трис-HCl з pH 7,4, 120ммоль NaCl та 5ммоль KCl. Гомогенну суміш центрифугували при 40000g 10 хвилин, а потім пелету двічі видаляли, промивали суспендуванням у такому ж буфері, знов гомогенізували і центрифугували. Наприкінці, фінальну пелету розбавляли тим же буфером у пропорції 500мг вологої тканини на 10мл буферу. Тканину далі піддавали попередньому інкубуванню протягом 10 хвилин при 37°C у присутності 10μмоль/л паргліну, а після цього інкубували протягом 10 хвилин при 37°C у присутності [³H]спіроперидолу (активність 19Ki/μмоль) з концентрацією 0,3нМ та досліджуваної сполуки з концентрацією у межах 0,0001 - 100μМ.

Відбирали 1-мл аліквоти, відфільтровували їх під вакуумом, промивали двічі 5мл холодного буферу, сушили і вимірювали радіоактивність.

Для визначення активності сполук будували графік залежності процента інгибування специфічного зв'язування [³H]спіроперидолу від концентрації витісняючої речовини. I_{K50} - концентрацію, при якій інгибується 50% специфічного зв'язування, визначали графічно.

Специфічне зв'язування визначали як зв'язування витіснення 100μМ 5-HT.

I_{K50} сполук згідно з винаходом менше за 1μМ.

Результати цих випробувань показують, що сполуки згідно з винаходом виявляють антагоністичні властивості по відношенню до серотоніна.

На основі цього їх можна використовувати при лікуванні та попередженні таких різних форм патологій з участю серотоніну, як артеріальні, венозні, легеневі, воротньовенозні, ниркові, очні або церебральні ішемії або ішемія нижніх кінцівок, серцева недостатність, інфаркт міокарду, стенокардія, коронарний чи периферійний вазоспазм, тромбоз (сполуки самі по собі або як синергісти при тромболізі) артерій, синдром Шарко, рестеноз після ангиопластики та різноманітні патологічні стани, споріднені з атеросклерозом, розлади мікроциркуляції та легенева дисфункція, їх також можна використовувати поодиноко або у сполученні з іншими речовинами при операціях імплантації судин.

Сполуки згідно з винаходом можна використовувати у сполученні з такими іншими речовинами, що мають серцевосудинну та серцеволегеневу активність, як антитромботичні, тромболітичні, β-блокуючі, антагоністи кальцію, антагоністи тромбоксану та інгібітори тромбоксан-синтетики.

Для цієї мети ці сполуки можуть бути у всіх формах, придатних для орального чи парентерального застосування: таблеток, драже, капсули, включаючи тверді желатинові, та очні рецептури для місцевого застосування, у сполученні з придатними розріджувачами. Дози, присутні у цих формах, такі, щоб забезпечити прийом від 0,1мг до 1г один чи кілька разів на добу.

Іх також можна застосовувати в усіх формах, придатних для трансдермального застосування.