



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61097 (13) C2

(51) 7 C07D239/91,401/06,417/06,401/14,

405/06,413/06,A61K31/517//C07M7:00,A61

P21/02,25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

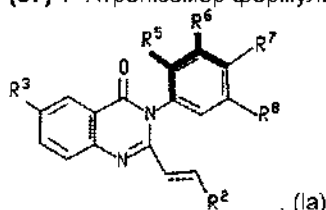
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) АТРОПІЗОМЕРИ 3-АРИЛ-4(3Н)-ХІНАЗОЛІНОНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ (ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ (ВАРІАНТИ)

1

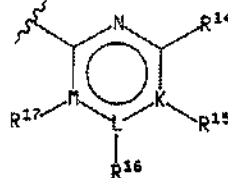
2

(21) 99084849  
(22) 06 02 1998  
(24) 17 11 2003  
(86) PCT/IB98/00150, 06 02 1998  
(31) 60/038,905  
(32) 28 02 1997  
(33) US  
(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.  
(72) Велч Вільям Маккован, US, Девріс Кейт Майкл, US  
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК, US  
(56) K-H BOLTZE ET AL "Substituierte Chinazolinone-(4) als Hypnotica und Antikonvulsiva", ARZNEIMITTEL FORSCHUNG, vol 13, no 8, August 1963, AULENDORF, DE, pages 688-701, XP002064150, see the whole document, particularly pages 694 and 695, compounds 69-87  
A MANNSCHRECK ET AL "The enantiomers of methaqualone and their unequal anticonvulsive activity", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY - CHIMIE THERAPEUTIQUE, vol 19, no 4, 1984, PARIS, FR, pages 381-3, XP002064151, see the whole document  
T JIRA ET AL "Zur Synthese und HPLC-Trennung atropisomerer und zentral chiraler 3-Aryl-2-mercapto- und 3-Aryl-2-alkylthio-4(3H)-chinazolinon derivative an chiralen stationären Phasen Teil I Synthese", DIE PHARMAZIE, vol 51, no 5, May 1996, FRANKFURT, DE, pages 273-9 XP002064152, see the whole document  
T JIRA ET AL "Zur Synthese und HPLC-Trennung atropisomerer und zentral chiraler 3-Aryl-2-mercapto- und 3-Aryl-2-alkylthio-4(3H)-Phasen Teil 2 Chirale Enantiomerentrennung", DIE PHARMAZIE, vol 51, no 6, June 1996, FRANKFURT, DE, pages 379-86 XP002064153, see the whole document  
EP-A-0481678 WO-A-9743276  
(57) 1 Атропізомер формули

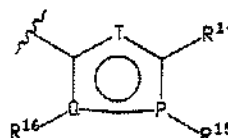


де R<sup>2</sup> є фенільною групою формули Ph<sup>2</sup> або п'яти- або шестичленним гетероциклом,

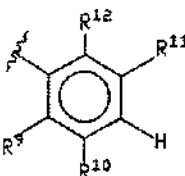
де згаданий 6-членний гетероцикл має формулу



де "N" є азотом, де вказані позиції кільця "K", "L" і "M" можуть бути незалежно вибрані із вуглецю або азоту, за умови, що i) тільки один із "K", "L" і "M" може бути азотом і ii) коли "K", "L" або "M" є азотом, то відповідні ім R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> чи R<sup>17</sup> відсутні, де згаданий п'ятичленний гетероцикл має формулу



де вказаний "T" є -CH-, N, NH, O або S, де вказані позиції кільця "P" і "Q" можуть бути незалежно вибрані із вуглецю, азоту, кисню або сірки, за умови, що (i) тільки один із "P", "Q" або "T" може бути киснем, NH або сіркою, (ii) щонайменше один із "P", "Q" або "T" повинен бути гетероатомом, і (iii) коли "P" чи "Q" є киснем або сіркою, тоді відповідні R<sup>15</sup> чи R<sup>16</sup> відсутні, де згаданий Ph<sup>2</sup> є групою формули



R<sup>3</sup> є воднем, галогеном, -CN, -NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси,  
R<sup>5</sup> є воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, галогеном, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіолом,  
R<sup>6</sup> є воднем або галогеном,  
R<sup>7</sup> є воднем або галогеном,

(13) C2

(11) 61097

(19) UA

$R^8$  є воднем або галогеном,  
 $R^9$  є воднем, галогеном,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ алкілом, необов'язково заміщеним 1 – 3 атомами галогену,  $(C_1-C_6)$ алкокси, необов'язково заміщеним 1 – 3 атомами галогену,  $(C_1-C_6)$ алкілтіолом, аміно- $(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ , ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_3-C_7)$ циклоалкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ ,  $H_2N-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ , ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_3-C_7)$ циклоалкіл- $NH-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $R^{13}O-(CH_2)_{p-}$ ,  $R^{13}O-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $H(O=C)-NH-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $(O=C)-NH-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $(O=C)-N-(CH_2)_{p-}$ ,

$(C_1-C_6)$ алкіл

$H(O=C)-N-(CH_2)_{p-}$ ,

$(C_1-C_6)$ алкіл

$H-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-$ , гідрокси, гідрокси- $(C_1-C_6)$ алкіл-,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_1-C_6)$ алкіл і  $-CN$ ,

$R^{10}$  є воднем або галогеном,

$R^{11}$  і  $R^{14}$  вибирають незалежно із водню, галогену,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ алкілу, необов'язково заміщеного 1 – 3 атомами галогену,  $(C_1-C_6)$ алкокси, необов'язково заміщеного 1 – 3 атомами галогену,  $(C_1-C_6)$ алкілтіолом, аміно- $(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ , ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_3-C_7)$ циклоалкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ , аміно $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ , ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ , ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(CH_2)_{p-}$ ,

$(C_1-C_6)$ алкіл

$H_2N-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ , ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_3-C_7)$ циклоалкіл- $NH-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $R^{13}O-(CH_2)_{p-}$ ,  $R^{13}O-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $H(O=C)-O-$ ,  $H(O=C)-O-(C_1-C_6)$ алкіл-,  $H(O=C)-NH-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $(O=C)-NH-(CH_2)_{p-}$ ,  $-CHO$ ,  $H-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $(O=C)-N-(CH_2)_{p-}$ ,

$(C_1-C_6)$ алкіл

$H(O=C)-N-(CH_2)_{p-}$ ,

$(C_1-C_6)$ алкіл

$HO-(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(CH_2)_{p-}$ ,

$(C_1-C_6)$ алкіл

$(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_{p-}$ , аміно- $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_{p-}$ , ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_{p-}$ , аміно- $(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ , ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ , гідрокси, гідрокси- $(C_1-C_6)$ алкіл-, гідрокси- $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_1-C_6)$ алкіл-,  $-CN$ , піперидин- $(CH_2)_{p-}$ , піролідін- $(CH_2)_{p-}$  і 3-піролін- $(CH_2)_{p-}$ , де згадані піперидин, піролідін або 3-піролін згаданих піперидин- $(CH_2)_{p-}$ , піролідін- $(CH_2)_{p-}$  і 3-піролін- $(CH_2)_{p-}$  замісників необов'язково можуть бути заміщені по будь-якому

атому вуглецю кільця, що здатний підтримувати додатковий зв'язок, переважно 0 – 2 замісниками, що незалежно вибирають з галогену,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ алкілу, необов'язково заміщеного 1 – 3 атомами галогену,  $(C_1-C_6)$ алкокси, необов'язково заміщеного 1 – 3 атомами галогену,  $(C_1-C_6)$ алкілтіолом, аміно- $(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ , ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_3-C_7)$ циклоалкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ , аміно- $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ , ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_1-C_6)$ алкіл-,

ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(CH_2)_{p-}$ ,  
 $(C_1-C_6)$ алкіл

$H_2N-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ , ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_3-C_7)$ циклоалкіл- $NH-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $R^{13}O-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $H(O=C)-O-$ ,  $H(O=C)-O-(C_1-C_6)$ алкіл-,  $H(O=C)-NH-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $(O=C)-NH-(CH_2)_{p-}$ ,  $-CHO$ ,  $H-(C=O)-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)$ ,

$(C_1-C_6)$ алкіл- $(O=C)-N-(CH_2)_{p-}$ ,

$(C_1-C_6)$ алкіл

$H(O=C)-N-(CH_2)_{p-}$ ,  $HO-(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(CH_2)_{p-}$ ,

$(C_1-C_6)$ алкіл

$(C_1-C_6)$ алкіл

$(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-NH-(CH_2)_{p-}$ , аміно- $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_{p-}$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_{p-}$ , ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_{p-}$ , гідрокси, гідрокси- $(C_1-C_6)$ алкіл-, гідрокси- $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$  і  $-CN$ ,

$R^{12}$  є воднем,  $-CN$  або галогеном,

$R^{13}$  є воднем,  $(C_1-C_6)$ алкілом,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C=O)$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(C_1-C_6)$ алкіл, ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C_1-C_6)$ алкіл-,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(C=O)-$ , або ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C=O)-$ ,

$R^{15}$  є воднем,  $-CN$ ,  $(C_1-C_6)$ алкілом, галогеном,  $CF_3$ ,  $-CHO$  або  $(C_1-C_6)$ алкокси,

$R^{16}$  є воднем,  $-CN$ ,  $(C_1-C_6)$ алкілом, галогеном,  $CF_3$ ,  $-CHO$  або  $(C_1-C_6)$ алкокси,

$R^{17}$  є воднем,  $-CN$ ,  $(C_1-C_6)$ алкілом, аміно- $(C_1-C_6)$ алкіл-,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(C_1-C_6)$ алкіл-, ди $(C_1-C_6)$ алкіл- $N-(C_1-C_6)$ алкіл-, галогеном,  $CF_3$ ,  $-CHO$  або  $(C_1-C_6)$ алкокси,

$p$  є цілим числом від нуля до 3,

кожен  $r$  незалежно є цілим числом від нуля до 4,

$s$  є цілим числом від нуля до 4,

де пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок,

і фармацевтично прийнятні солі таких сполук

2 Сполука згідно з п 1, де  $R^3$  є воднем, галогеном або  $(C_1-C_6)$ алкілом

3 Сполука згідно з п 1, де один із  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  або  $R^8$  є фтором, бромом, хлором, метилом або трифторометилом

4 Сполука згідно з п 1, де  $R^5$  є фтором, бромом, хлором, метилом або трифторометилом

5 Сполука згідно з п 2, де  $R^5$  є фтором, бромом, хлором, метилом чи трифторометилом

6 Сполука згідно з п 1, де  $R^2$  є  $Ph^2$ , і або  $R^9$  є фтором, хлором,  $-CN$  або гідрокси, або  $R^{11}$  є  $-CHO$ , хлором, фтором, метилом,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $NH-(CH_2)_{p-}$

, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- або ціаногрупою  
7 Сполука згідно з п. 2, де R<sup>2</sup> є Ph<sup>2</sup>, і або R<sup>9</sup> є фтором, хлором, -CN або гідрокси, або R<sup>11</sup> є -CHO, хлором, фтором, метилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- або ціаногрупою

8 Сполука згідно з п. 1, де R<sup>2</sup> є гетероарилом, де згаданий гетероарил є або необов'язково заміщеним шестичленним гетероциклом, в якому "K", "L" і "M" є вуглецем, або "K" і "L" є вуглецем, а "M" є азотом (тобто піримідин-2-іл), або згаданий гетероарил є необов'язково заміщеним п'ятичленним гетероциклом, де "T" є азотом, "P" є сіркою, а "Q" є вуглецем, або "T" є азотом або сіркою, "Q" є азотом або сіркою, а "P" є вуглецем, або "T" є киснем, а "P" і "Q" кожен є вуглецем

9 Сполука згідно з п. 1, де R<sup>2</sup> є необов'язково заміщеним шестичленним гетероциклом, в якому "K", "L" і "M" є вуглецем, де R<sup>14</sup> є воднем, -CHO, хлором, фтором, метилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- або ціаногрупою, R<sup>17</sup> є воднем, -CHO, хлором, фтором, метилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом або ціаногрупою, або R<sup>15</sup> або R<sup>16</sup> незалежно є воднем, -CHO, хлором, фтором, метилом або ціаногрупою

10 Сполука згідно з п. 1, де R<sup>2</sup> є необов'язково заміщеним шестичленним гетероциклом, в якому "K", "L" і "M" є вуглецем і R<sup>14</sup> є воднем, -CHO, метилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- або ціаногрупою

11 Сполука згідно з п. 1, де R<sup>2</sup> є необов'язково заміщеним п'ятичленним гетероциклом, в якому "T" є азотом, "P" є сіркою, а "Q" є вуглецем і кожен з R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> чи R<sup>16</sup> незалежно є воднем, хлором, фтором, метилом або ціаногрупою

12 Сполука згідно з п. 1, де R<sup>2</sup> є необов'язково заміщеним п'ятичленним гетероциклом, в якому "T" є азотом або сіркою, "Q" є сіркою або азотом, а "P" є вуглецем і R<sup>14</sup> чи R<sup>15</sup> незалежно є воднем, хлором, фтором, метилом чи ціаногрупою

13 Сполука згідно з п. 1, що вибирається із групи, в яку входять

(S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(5-діетиламінометил-2-фторфеніл)вініл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(6-діетиламінометилпіридин-2-іл)вініл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(4-діетиламінометилпіридин-2-іл)вініл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(6-етиламінометилпіридин-2-іл)вініл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-бромфеніл)-2-[2-(6-діетиламінометилпіридин-2-іл)вініл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-метоксиметилпіридин-2-іл)вініл]-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(4-метилпіримідин-2-іл)вініл]-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-(ізопропіламінометил)піридин-2-іл)етил]-3Н-хіназолін-4-он, і

(S)-6-фтор-2-[2-(2-метилпіразол-4-іл)вініл]-3-(2-метилфеніл)-3Н-хіназолін-4-он

14 Фармацевтична композиція для лікування або

профілактики захворювань, вибраних з церебральних розладів внаслідок кардіального шунтування та трансплантації, інсульту, церебральної ішемії, травми спинного мозку, травми голови, хвороби Альцгеймера, хореї Хантінгтона, латерального аміотрофічного склерозу, епілепсії, СНІД-індукованої деменції, перинатальної плексії, плексії (наприклад зумовленої странгуляцією, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, утопленням, удушенням, електротравмою або передозуванням ліків чи алкоголю), зупинки серця, гіпотікемічного нейронального ураження, толерантності до опіатів, хронічної залежності (такої як алкоголізм і наркотична залежність, включаючи опіатну, кокаїнову та нікотинову), ідіопатичної і медикаментозно індукованої хвороби Паркінсона і набряку мозку, м'язових спазмів, мігрені, нетримання сечі, психозу, судом, хронічного або гострого болю, ушкодження ока, ретинопатії, нейропатії сітківки, шуму у вухах, тривоги, блювоти і пізньої дискінезії, у ссавця, яка містить сполуку згідно з п. 1 у кількості, ефективній для лікування або профілактики такого захворювання, і фармацевтично прийнятний носій

15 Спосіб лікування або профілактики захворювань, вибраних з церебральних розладів внаслідок кардіального шунтування та трансплантації, інсульту, церебральної ішемії, травми спинного мозку, травми голови, хвороби Альцгеймера, хореї Хантінгтона, латерального аміотрофічного склерозу, епілепсії, СНІД-індукованої деменції, перинатальної плексії, плексії (наприклад зумовленої странгуляцією, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, утопленням, удушенням, електротравмою або передозуванням ліків чи алкоголю), зупинки серця, гіпотікемічного нейронального ураження, толерантності до опіатів, хронічної залежності (такої як алкоголізм і наркотична залежність, включаючи опіатну, кокаїнову та нікотинову), ідіопатичної і медикаментозно індукованої хвороби Паркінсона і набряку мозку, м'язових спазмів, мігрені, нетримання сечі, психозу, судом, хронічного або гострого болю, ушкодження ока, ретинопатії, нейропатії сітківки, шуму у вухах, тривоги, блювоти і пізньої дискінезії, у ссавця, що полягає у введенні ссавцю, що потребує такого лікування або профілактики, сполуки згідно з п. 1 у кількості, яка є ефективною для лікування або профілактики такого захворювання

16 Фармацевтична композиція для лікування або профілактики захворювань, вибраних з церебральних розладів внаслідок кардіального шунтування та трансплантації, інсульту, церебральної ішемії, травми спинного мозку, травми голови, хвороби Альцгеймера, хореї Хантінгтона, латерального аміотрофічного склерозу, епілепсії, СНІД-індукованої деменції, перинатальної плексії, плексії (наприклад зумовленої странгуляцією, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, утопленням, удушенням, електротравмою або передозуванням ліків чи алкоголю), зупинки серця, гіпотікемічного нейронального ураження, толерантності до опіатів, хронічної залежності (такої як алкоголізм і наркотична залежність, включаючи опіатну, кокаїнову та нікотинову), ідіопатичної і медикаментозно індукованої хвороби Паркінсона і

набряку мозку, м'язових спазмів, мігрени, нетримання сечі, психозу, судом, хронічного або гострого болю, ушкодження ока, ретинопатії, нейропатії сітківки, шуму у вухах, тривоги, блювоти і пізньої дискінезії, у ссавця, що містить ефективну для антагоністичного впливу на AMPA-рецептори кількість сполуки згідно з п. 1 та фармацевтично прийнятний носій

17. Спосіб лікування або профілактики захворювань, вибраних з церебральних розладів внаслідок кардіального шунтування та трансплантації, інсульту, церебральної ішемії, травми спинного мозку, травми голови, хвороби Альцгеймера, хореї Хантингтона, патерального аміотрофічного склерозу, епілепсії, СНІД-індукованої деменції, перинатальної гіпоксії, гіпоксії (наприклад зумовленої странгуляцією, хірургічним втручанням, вдиханням диму,

асфіксією, утопленням, удушенням, електротравмою або передозуванням ліків чи алкоголю), зупинки серця, гіпотікемічного нейронального ураження, толерантності до опіатів, хронічної залежності (такої як алкоголізм і наркотична залежність, включаючи опіатну, кокаїнову та нікотинову), ідіопатичної і медикаментозно індукованої хвороби Паркінсона і набряку мозку, м'язових спазмів, мігрени, нетримання сечі, психозу, судом, хронічного або гострого болю, ушкодження ока, ретинопатії, нейропатії сітківки, шуму у вухах, тривоги, блювоти і пізньої дискінезії, у ссавця, що полягає у введенні ссавцю, що потребує такого лікування або профілактики, такої кількості сполуки згідно з п. 1, яка є ефективною для антагоністичного впливу на AMPA-рецептори

Даний винахід стосується атропізомерів 3-арил-4(3H)-хіназолінонів формули I, описаних нижче, їхніх фармацевтичних прийнятних солей, фармацевтичних сполук і методів лікування нейродегенеративних та пов'язаних з травмою ЦНС захворювань

Атропізомери це ізомерні сполуки, що є хіральними, тобто кожен ізомер не накладається на своє дзеркальне відображення і ці ізомери, будучи розділеними, обертають площину поляризації світла на однакову величину, але в протилежних напрямках. Атропізомери відрізняються від енантіомерів тим, що атропізомери не мають одного асиметричного атома. Атропізомери є конформаційними ізомерами, які виникають, коли ротація навколо одинарного зв'язку в молекулі унеможливлена або значно сповільнена внаслідок стеричних взаємодій з іншими частинами молекули і замісники на обох кінцях одинарного зв'язку несиметричні. Докладний опис атропізомерів можна знайти в Jerry March, *Advanced Organic Chemistry* 101-102 (4-е вид. 1992) і в Oki, *Top Stereochem* 14 1-81 (1983).

Сполуки, описані у винаході, надають перше свідчення того, що атропізомери хіназолінонів піддаються розділенню і що розділеним ізомерам властива різна активність в якості антагоністів AMPA-рецепторів. Colebrook та ін., *Can J Chem* 53 3431-4, (1975) спостерігали утруднену ротацію навколо арильних C-N зв'язків у хіназолінонах, але не розділили їх, ані не висловили припущення, що ротаційні ізомери можуть бути розділені. Заявка на патент Сполучених Штатів 60/017,738 зареєстрована 15 травня 1996 р. під заголовком "Нові 2,3-дизаміщені-4-(3H)-хіназолінони" і заявка на патент Сполучених Штатів 60/017,737 зареєстрована 15 травня 1996 р. під заголовком "Нові 2,3-дизаміщені-(5,6)-гетероарилприконденсовані-піримідин-4-они". Обидві заявки включені тут відповідно до їхньої повноти, стосуються рацемічних хіназолінонів і піримідинонів. Несподівано, автори даного винаходу виявили, що одному із ізомерів хіназолінону, визначеному за просторовим розташуванням замісників, що виникає в результаті

стеричних взаємодій, властива повна активність антагоніста AMPA-рецепторів. AMPA-рецептори є підвидом глутаматних рецепторів, які ідентифікуються за їхньою здатністю зв'язувати  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонову кислоту (AMPA), і вважаються постсинаптичними нейротрансмітерними рецепторами для збуджувальних амінокислот.

Роль збуджувальних амінокислот, таких як глутамінова кислота і аспарагінова кислота, як основних медіаторів збуджувальної синаптичної передачі в центральній нервовій системі, є добре відомою. Watkins і Evans, *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 21 165 (1981), Monaghan, *Bridges, i Cotman Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 29 365 (1989), Watkins, *Krogsgaard-Larsen, i Honore, Trans Pharm Sci*, 11, 25 (1990). Ці амінокислоти діють в синаптичній передачі головним чином через рецептори до збуджувальних амінокислот. Ці амінокислоти також беруть участь в багатьох інших фізіологічних процесах, як то моторний контроль, дихання, серцево-судинна регуляція, сенсорна рецепція і пізнання.

Рецептори до збуджувальних амінокислот поділяються на два основних типи. Рецептори, які прямо пов'язані із відкриттям катіонних каналів в клітинній мембрані нейрона, називаються "іонотропними". Цей тип рецепторів розділений на щонайменше три підтипи, які визначаються за деполаризуючою дією селективних агоністів: M-метил-D-аспартату (NMDA),  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA) і кайнату (KA). Другим основним типом є рецептори до збуджувальних амінокислот, пов'язані із G-білками чи вторинними месенджерами. Рецептори цього другого типу, активовані агоністами квіскалатом, іботенатом чи транс-1-аміноциклопентан-1,3-дикарбоновою кислотою, призводять до підвищення гідролізу фосфоінозитиду в постсинаптичній клітині. Обидва типи рецепторів не тільки опосередковують нормальну синаптичну передачу в збудливих провідних шляхах, але також беруть участь в модифікації синаптичної передачі під час розвитку і змінах ефективності синаптичної пере-

дачі протягом життя Schoepp, Bockaert, i Sladeczek Trends in Pharmacol Sci, 11, 508 (1990), McDonald i Johnson Brain Research Reviews, 15, 41 (1990)

Надмірна або неадекватна стимуляція збуджувальних амінокислотних рецепторів призводить до пошкодження чи загибелі нервової клітини в результаті механізму, відомого як токсичність від надмірного збудження (англ. excitotoxicity). Вважається, що цей процес опосередковує дегенерацію нейронів при ряді захворювань. Медичні наслідки такої нейрональної дегенерації переводять усунення цих нейродегенеративних процесів в розряд важливих терапевтичних задач.

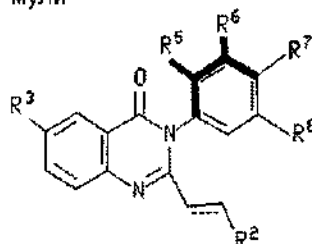
Токсичність від надмірного збудження збуджувальними амінокислотами займає місце в патофізіології ряду неврологічних розладів. Ця токсичність від надмірного збудження має місце в патофізіології гострих і хронічних нейродегенеративних захворювань включно із церебральних розладів внаслідок кардіального шунтування та трансплантації, інсульту, церебральної ішемії, травми спинного мозку, травми голови, хвороби Альцгеймера, хореї Хантингтона, латерального аміотрофічного склерозу, епілепсії, СНІД-індукованої деменції, перинатальної гіпоксії, гіпоксії (наприклад, зумовленої странгуляцією, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, утопленням, удушенням, електротравмою або передозуванням пива чи алкоголю), зупинки серця, гіпогікемічного нейронального ураження, толерантності до опіатів, хронічної залежності (такої як алкоголізм і наркотична залежність, включаючи опіатну, кокаїнову та нікотинову), ідіопатичної і медикаментозної індукованої хвороби Паркінсона. Інші неврологічні захворювання, спричинені глутаматною недостатністю, потребують нейромодуляції. Ці інші неврологічні захворювання включають м'язові спазми, мігрень, нетримання сечі, психоз, судоми, хронічний або гострий біль, ушкодження ока, ретинопатію, нейропатію сітківки, шум у вухах, тривогу, блювоту і пізню дискінезію. Вважається, що застосування нейропротекторних засобів, таких, як антагоністи AMPA-рецепторів, є корисним в лікуванні цих розладів і/або зменшенні кількості неврологічних уражень, асоційованих з цими розладами. Антагоністи рецепторів збуджувальних амінокислот (3AK) є також корисними як болезаспокійливі засоби.

В декількох дослідженнях було показано, що антагоністи AMPA-рецепторів проявляють нейропротекторні властивості в моделях осередкової і тотальної ішемії. Встановлено, що конкурентний антагоніст AMPA-рецепторів NBQX (2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoylbenzo[f]-quinoxaline=2,3-дигідрокси-6-нітро-7-сульфамойлбензо[f]-хіноксалин) ефективно запобігає тотальним та осередковим ішемічним ураженням Sheardown та ін., Science, 247, 571 (1990), Buchan та ін., Neuroreport, 2, 473 (1991), LePeillet та ін. Brain Research 571, 115 (1992). Показано, що неконкурентні антагоністи AMPA-рецепторів GYKI 52466 є ефективними нейропротекторними засобами в моделях тотальної ішемії на щурах LePeillet та ін., Brain Research, 571, 115 (1992). Ці дослідження наводять на думку, що пізня нейрональна дегене-

рація при ішемії головного мозку виникає на основі токсичності від надмірного збудження глутаматом, щонайменше частково опосередковану активацією AMPA-рецепторів. Таким чином, антагоністи AMPA-рецепторів можуть довести свою користь в якості нейропротекторних засобів і покращити неврологічні наслідки ішемії головного мозку у людей.

Короткий виклад суті винаходу

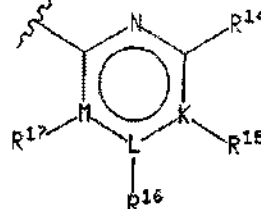
Даний винахід стосується атропізомерів формули



Ia

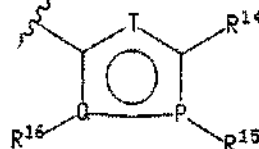
де R<sup>2</sup> є фенільною групою формули Ph<sup>2</sup> або п'яти- або шестичленним гетероциклом,

де згаданий 6-членний гетероцикл має формулу



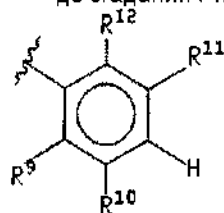
де "N" є азотом, де вказані позиції кільця "K", "L" і "M" можуть бути незалежно вибрані із вуглецю або азоту, за умови, що i) тільки один із "K", "L" і "M" може бути азотом і ii) коли "K", "L" або "M" є азотом, то відповідно R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> або R<sup>17</sup> відсутні,

де згаданий п'ятичленний гетероцикл має формулу



де вказаний "T" є -CH-, N, NH, O або S, де вказані позиції кільця "P" і "Q" можуть бути незалежно вибрані із вуглецю, азоту, кисню або сірки, за умови, що i) тільки один із "P", "Q" або "T" може бути киснем, NH або сіркою, ii) щонайменше один із "P", "Q" або "T" повинен бути гетероатомом, і iii) коли "P" або "Q" є киснем або сіркою тоді відповідні R<sup>15</sup> або R<sup>16</sup> відсутні,

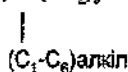
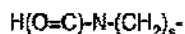
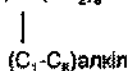
де згаданий Ph<sup>2</sup> є групою формули



R<sup>3</sup> є воднем, галогеном, -CN, -NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкокси,

R<sup>5</sup> є воднем, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, галогеном, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіолом,

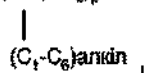
$R^6$  є воднем або галогеном,  
 $R^7$  є воднем або галогеном,  
 $R^8$  є воднем або галогеном,  
 $R^9$  є воднем, галогеном,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ алкілом,  
 необов'язково заміщеним 1-3 атомами галогену,  
 $(C_1-C_6)$ алкокси, необов'язково заміщеним 1-3 ато-  
 мами галогену,  $(C_1-C_6)$ алкілтіолом, аміно- $(CH_2)_s$ -,  
 $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(CH_2)_s$ -, ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(CH_2)_s$ -,  
 $(C_3-C_7)$ циклоалкіл-N- $(CH_2)_s$ -,  $H_2N-(C=O)-(CH_2)_s$ -,  
 $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(C=O)-(CH_2)_s$ -, ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N-  
 $(C=O)-(CH_2)_s$ -,  $(C_3-C_7)$ циклоалкіл-NH- $(C=O)-(CH_2)_s$ -,  
 $R^{13}O-(C=O)-(CH_2)_s$ -,  $H(O=C)-NH-$   
 $(CH_2)_s$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $(O=C)-NH-(CH_2)_s$ -,  
 $(C_1-C_6)$ алкіл- $(O=C)-N-(CH_2)_s$ -



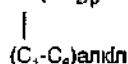
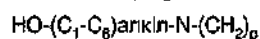
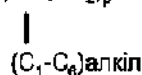
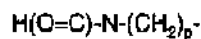
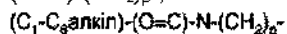
$H-(C=O)-(CH_2)_s$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-$ , гідрокси,  
 гідрокси- $(C_1-C_6)$ алкіл-,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_1-$   
 $C_6)$ алкілом і -CN,

$R^{10}$  є воднем або галогеном,

$R^{11}$  і  $R^{14}$  вибирають незалежно із водню, гало-  
 гену,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ алкілу, необов'язково заміщено-  
 го 1-3 атомами галогену,  $(C_1-C_6)$ алкокси, необов'яз-  
 ково заміщеного 1-3 атомами галогену,  $(C_1-$   
 $C_6)$ алкілтіолом, аміно- $(CH_2)_p$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NH-  
 $(CH_2)_p$ -, ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(CH_2)_p$ -,  $(C_3-$   
 $C_7)$ циклоалкіл-NH- $(CH_2)_p$ -, аміно- $(C_1-C_6)$ алкіл-NH-  
 $(CH_2)_p$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(CH_2)_p$ -,  
 ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(CH_2)_p$ -,  
 ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(CH_2)_p$ -

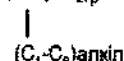
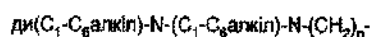


$H_2N-(C=O)-(CH_2)_p$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(C=O)-$   
 $(CH_2)_p$ -, ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(C=O)-(CH_2)_p$ -,  $(C_3-$   
 $C_7)$ циклоалкіл-NH- $(C=O)-(CH_2)_p$ -,  $R^{15}O-(CH_2)_p$ -,  
 $R^{15}O-(C=O)-(CH_2)_p$ -,  $H(O=C)-O-$ -,  $H(O=C)-O-(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл-,  $H(O=C)-NH-(CH_2)_p$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $(O=C)-$   
 $NH-(CH_2)_p$ -, -CHO,  $H-(C=O)-(CH_2)_p$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл-  
 $(C=O)-(CH_2)_p$ -,

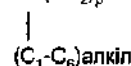
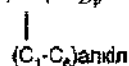
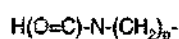
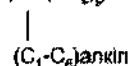
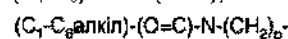


$(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_p$ -, аміно- $(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_p$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(C_1-C_6)-$   
 алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_p$ -, ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(C_1-C_6)-$   
 $C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_p$ -, аміно- $(C_1-C_6)$ алкіл- $O-$   
 $(C=O)-(CH_2)_p$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(C_1-C_6)$ алкіл- $O-$   
 $(C=O)-(CH_2)_p$ -, ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(C_1-C_6)$ алкіл- $O-$   
 $(C=O)-(CH_2)_p$ -, гідрокси, гідрокси- $(C_1-C_6)$ алкіл-, гі-  
 дрокси- $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(CH_2)_p$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл-, -CN, піперидин- $(CH_2)_p$ -, піролідин- $(CH_2)_p$ -

і 3-піролін- $(CH_2)_p$ -, де згадані піперидин, піролідин і  
 3-піролін згаданих піперидин- $(CH_2)_p$ -, піролідин-  
 $(CH_2)_p$  і 3-піролін- $(CH_2)_p$  замісників, необов'язко-  
 во, можуть бути заміщені по будь-якому атому  
 вуглецю кільця, що здатний підтримувати додат-  
 ковий зв'язок, переважно 0-2 замісниками, що не-  
 залежно вибирають з галогену,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ алкілу,  
 необов'язково заміщеного 1-3 атомами галогену,  
 $(C_1-C_6)$ алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 ато-  
 мами галогену,  $(C_1-C_6)$ алкілтіолом, аміно- $(CH_2)_p$ -,  
 $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(CH_2)_p$ -, ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(CH_2)_p$ -,  
 $(C_3-C_7)$ циклоалкіл-NH- $(CH_2)_p$ -, аміно- $(C_1-C_6)$ алкіл-  
 NH- $(CH_2)_p$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $CCH^A_p$ -,  
 ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(CH_2)_p$ -,  $(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл- $O-(C_1-C_6)$ алкіл-,



$H_2N-(C=O)-(CH_2)_p$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(C=O)-(CH_2)_p$ -,  
 ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(C=O)-(CH_2)_p$ -,  $(C_3-C_7)$ циклоалкіл-  
 NH- $(C=O)-(CH_2)_p$ -,  $R^{13}O-(C=O)-(CH_2)_p$ -,  $H(O=C)-O-$ -,  
 $H(O=C)-O-(C_1-C_6)$ алкіл-,  $H(O=C)-NH-(CH_2)_p$ -,  $(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл- $(O=C)-NH-(CH_2)_p$ -, -CHO,  $H-(C=O)-(CH_2)_p$ -,  
 $(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)$ -,



$(C_1-C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-NH-(CH_2)_p$ -, аміно- $(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_p$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_p$ -, ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл- $(C=O)-O-(CH_2)_p$ -, гідрокси, гідрокси- $(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл-, гідрокси- $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(CH_2)_p$  і -CN,

$R^{12}$  є воднем, -CN або галогеном,

$R^{13}$  є воднем,  $(C_1-C_6)$ алкілом,  $(C_1-C_6)$ алкіл-  
 $(C=O)-$ ,  $(C_1-C_6)$ алкіл- $O-(C=O)$ -,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл-, ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(C_1-C_6)$ алкіл-,  $(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл-NH- $(C=O)-$  або ди $(C_1-C_6)$ алкіл-N- $(C=O)-$ ,

$R^{15}$  є воднем, -CN,  $(C_1-C_6)$ алкілом, галогеном,

$CF_3$ , -CHO або  $(C_1-C_6)$ алкокси,

$R^{16}$  є воднем, -CN,  $(C_1-C_6)$ алкілом, галогеном,  
 $CF_3$ , -CHO або  $(C_1-C_6)$ алкокси,

$R^{17}$  є воднем, -CN,  $(C_1-C_6)$ алкілом, аміно- $(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл-,  $(C_1-C_6)$ алкіл-NH- $(C_1-C_6)$ алкіл-, ди $(C_1-$   
 $C_6)$ алкіл-N- $(C_1-C_6)$ алкіл-, галогеном,  $CF_3$ , -CHO або  
 $(C_1-C_6)$ алкокси,

$n$  є цілим числом від нуля до 3,

кожне  $p$  незалежно є цілим числом від нуля до

4,

$s$  є цілим числом від нуля до 4,

де пунктирна лінія означає необов'язковий по-  
 двійний зв'язок,

і фармацевтичне прийнятних солей таких спо-  
 лук

Даний винахід також стосується фармацевти-  
 чне прийнятних кислотно-адитивних солей сполук  
 формули Ia Кислоти, що застосовуються для

отримання фармацевтичне прийнятних кислотно-адитивних солей вищезгаданих основних сполук цього винаходу, є такими, що утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто солі, які містять фармакологічно допустимі аніони, а саме - хлорводнева, бромводнева, йодводнева, нітратна, сульфатна, бісульфатна, фосфатна, кисла фосфатна, ацетатна, лактатна, цитратна, кисла цитратна, тартратна, бітартратна, сукцинатна, малеатна, фумаратна, глюконатна, сахаратна, бензоатна, метансульфонатна, етансульфонатна, бензенсульфонатна, р-толуенсульфонатна і памоатна [тобто 1,1'-метилєн-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)] солі

Винахід також стосується основно-адитивних солей формули Ia. Хімічні основи, що можуть бути використані в якості реагентів для отримання фармацевтичне прийнятних основних солей тих сполук формули Ia, які природно проявляють кислотні властивості, є такими, що утворюють нетоксичні основні солі із такими сполуками. Такі нетоксичні основні солі включають, але не обмежуються похідними таких фармакологічно допустимих катіонів, як катіони лужних металів (наприклад, калію та натрію) і катіони лужноземельних металів (наприклад, кальцію та магнію), амонію чи водорозчинні аміно-адитивні солі такі, як N-метилглуксамін (меліюмін), нижчий алканоламоній та інші основні солі фармацевтичне прийнятних органічних амінів

Перевага надається тим сполукам формули Ia, де R<sup>3</sup>-водень, галоген, чи (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл

Перевага надається тим сполукам формули Ia, де один із R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> чи R<sup>8</sup>-фтор, бром, хлор, метил чи трифторометил, переважно R<sup>5</sup>-фтор, бром, хлор, метил чи трифторометил. Найбільшу перевагу мають ті сполуки формули Ia де R<sup>5</sup>-хлор чи метил

Перевагу серед сполук формули Ia, де R<sup>2</sup> є Ph<sup>2</sup>, мають ті сполуки, де R<sup>9</sup>-фтор, хлор, -CN або гідрокси, або R<sup>11</sup> є -CHO, хлор, фтор, метил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- або ціаногрупа. Найбільшу перевагу серед сполук формули Ia, де R<sup>2</sup> є Ph<sup>2</sup>, мають ті сполуки, де R<sup>9</sup>-фтор або -CN, або R<sup>11</sup>-метил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- або ціаногрупа

Перевагу серед сполук формули Ia, де R<sup>2</sup>-гетероарил, мають ті сполуки, де зазначений гетероарил є або при необхідності заміщенням шестичленним гетероциклом, де "K" "L" і "M"-вуглець (тобто піридин-2-іл), чи "K" і "L"-вуглець, а "M"-азот (тобто піримідин-2-іл), або зазначений гетероарил є при необхідності заміщенням п'ятичленним гетероциклом де "T"-азот, "P"-сірка, а "Q"-вуглець (тобто 1,3-тіазол-4-іл), чи "T"-азот або сірка, "Q"-азот або сірка, а "P"-вуглець (тобто 1,3-тіазол-2-іл), або "T"-кисень, а "P" і "Q"-вуглець (тобто фур-2-іл)

Перевагу серед сполук формули Ia, де R<sup>2</sup> є при необхідності заміщенням шестичленним гетероциклом, в якому "K" "L" і "M"-вуглець (тобто піридин-2-іл), мають ті сполуки, де R<sup>14</sup>-водень, -CHO, хлор, фтор, метил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- або ціаногрупа, R<sup>17</sup>-водень, -CHO, хлор, фтор, метил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або ціаногрупа, або R<sup>15</sup> або R<sup>16</sup> незалежно -водень, -CHO, хлор, фтор, метил або ціаногрупа. Найбільшу перевагу серед сполук формули Ia, де R<sup>2</sup> є при

необхідності заміщенням шестичленним гетероциклом, в якому "K" "L" і "M"-вуглець (тобто піридин-2-іл), мають ті сполуки, де R<sup>14</sup>-водень, -CHO, метил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- або ціаногрупа

Перевагу серед сполук формули Ia, де R<sup>2</sup> є при необхідності заміщенням п'ятичленним гетероциклом, в якому "T"-азот, "P"-сірка, а "Q"-вуглець (тобто 1,3-тіазол-4-іл), мають ті сполуки, де кожен з R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> чи R<sup>16</sup> незалежно є воднем, хлором, фтором, метилом чи ціаногрупою

Перевагу серед сполук формули Ia, де R<sup>2</sup> є при необхідності заміщенням п'ятичленним гетероциклом, в якому "T"-азот або сірка, "Q"-сірка або азот, а "P"-вуглець (тобто 1,3-тіазол-2-іл), мають ті сполуки, де R<sup>14</sup> чи R<sup>15</sup> незалежно є воднем, хлором, фтором, метилом чи ціаногрупою

Специфічні сполуки винаходу, яким надається перевага, включають

(S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(5-діетиламінометил-2-фторфеніл)вініл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(6-діетиламінометилпіридин-2-іл)вініл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(4-діетиламінометилпіридин-2-іл)вініл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он,

(3)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(6-етиламінометилпіридин-2-іл)вініл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-бром-феніл)-2-[2-(6-діетиламінометилпіридин-2-іл)вініл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-метоксиметилпіридин-2-іл)вініл]-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(4-метил-піримідин-2-іл)вініл]-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-(ізопропіламінометил)піридин-2-іл)етил]-3Н-хіназолін-4-он, і

(S)-6-фтор-2-[2-(2-метилтіазол-4-іл)вініл]-3-(2-метилфеніл)-3Н-хіназолін-4-он

інші специфічні сполуки винаходу включають

(S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)вініл]-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-2-[2-(2-диметиламінометил-тіазол-4-іл)вініл]-6-фтор-3-(2-фторфеніл)-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-бром-феніл)-6-фтор-2-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)вініл]-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)вініл]-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-(2-піридин-2-іл-вініл)-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-бром-феніл)-2-(2-піридин-2-іл-вініл)-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-6-хлор-2-(2-піридин-2-іл-вініл)-3-о-толіл-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(6-метилпіридин-2-іл)вініл]-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-6-хлор-2-[2-(6-метилпіридин-2-іл)вініл]-3-о-толіл-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-(2-піридин-2-іл-етил)-3Н-хіназолін-4-он,

(S)-6-[2-[3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл]-піридин-2-карбальдегід,

(S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-метиламінометилпіридин-2-іл)вініл]-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-N-(6-{2-[3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл}-піридин-2-ілметил)-N-метил-ацетамід,  
 (S)-6-{2-[3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл}-піридин-2-карбонітрил,  
 (S)-3-(2-фторфеніл)-2-(2-піридин-2-іл-вініл)-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-бром-феніл)-6-фтор-2-(2-піридин-2-іл-вініл)-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(4-бром-2-хлорфеніл)-6-фтор-2-(2-піридин-2-іл-вініл)-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(6-діетиламінометилпіридин-2-іл)вініл]-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-N-(6-{2-[3-(2-хлорфеніл)-5-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл}-піридин-2-ілметил)-N-етил-ацетамід,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-фторметилпіридин-2-іл)вініл]-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-піролідин-1-ілметилпіридин-2-іл)-етил]-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(6-{[етил-(2-гідроксиетил)-аміно]-метил}-піридин-2-іл)вініл]-6-фтор-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-(ізопропіламіно-метил)-піридин-2-іл)-вініл]-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-(2-метилпіперидин-1-ілметил)-піридин-2-іл)-вініл]-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(6-етоксиметилпіридин-2-іл)вініл]-6-фтор-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(6-(2,5-дигідро-пірол-1-ілметил)-піридин-2-іл)-вініл]-6-фтор-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-(4-метилпіперидин-1-ілметил)-піридин-2-іл)-вініл]-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-6-бром-2-[2-(6-метилпіридин-2-іл)вініл]-3-о-толіл-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-6-бром-2-(2-піридин-2-іл-вініл)-3-о-толіл-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-6-фтор-3-(2-фторфеніл)-2-(2-піридин-2-іл-вініл)-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-6-метил-2-(2-піридин-2-іл-вініл)-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(6-диметиламінометилпіридин-2-іл)вініл]-6-фтор-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-6-фтор-3-(2-фторфеніл)-2-[2-(6-метилпіридин-2-іл)вініл]-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(6-{[2-диметиламіно-етил]-метил-аміно]-метил}-піридин-2-іл)вініл]-5-фтор-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-гідроксиметилпіридин-2-іл)вініл]-3H-хіназолін-4-он,  
 6-{2-[3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл}-піридин-2-ілметиловий естер (S)-оцтової кислоти,  
 (S)-6-{2-[3-(2-бром-феніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл}-піридин-2-

карбальдегід,  
 (S)-3-(2-бром-феніл)-2-[2-(6-діетиламінометилпіридин-2-іл)вініл]-3H-хіназолін-4-он,  
 6-{2-[3-(2-бром-феніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл}-піридин-2-ілметиловий естер (S)-оцтової кислоти,  
 6-{2-[3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл}-піридин-2-ілметиловий естер (S)-діетиламіно-оцтової кислоти,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(6-диформетилпіридин-2-іл)вініл]-6-фтор-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-метокси-піридин-2-іл)вініл]-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-2-[2-[3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл]-6-метил-нікотинонітрил,  
 (S)-2-[2-[3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-етил]-6-метил-нікотинонітрил,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-(2-піримідин-2-іл-етил)-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-2-[2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)вініл]-6-фтор-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-2-[2-[3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл]-нікотинонітрил,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-(2-[6-(3-метилбутиламіно)-метил]-піридин-2-іл)-етил]-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-2-[2-[3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-етил]-нікотинонітрил,  
 (S)-2-(2-(6-хлор-4-оксо-3-о-толіл-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл)вініл)-бензонітрил,  
 (3)-2-[2-[3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл]-4-метил-бензонітрил,  
 (3)-3-(2-бром-феніл)-6-фтор-2-[2-(6-гідроксиметилпіридин-2-іл)вініл]-3H-хіназолін-4-он,  
 (S)-3-(2-хлорфеніл)-6-фтор-2-[2-(6-піролідин-1-ілметилпіридин-2-іл)вініл]-3H-хіназолін-4-он  
 Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій для лікування або профілактики захворювань, вибраних з церебральних розладів внаслідок кардіального шунтування та трансплантації, інсульту, церебральної ішемії, травми спинного мозку, травми голови, хвороби Альцгеймера, хореї Хантінгтона, латерального аміотрофічного склерозу, епілепсії, СНІД-індукованої деменції, перинатальної плексії, плексії (наприклад, зумовленої странгуляцією, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, утепленням, удушенням, електротравмою або передозуванням ліків чи алкоголю), зупинки серця, гіпоглікемічного нейронального ураження, толерантності до опіатів, хронічної залежності (такої як алкоголізм і наркотична залежність, включаючи опіатну, кокаїнову та нікотинову), ідіопатичної і медикаментозно індукованої хвороби Паркінсона і набряку мозку, м'язових спазмів, мігрені, нетримання сечі, психозу, судом, хронічного або гострого болю, ушкодження ока, ретинопатії, нейропатії сітківки, шуму у вухах, тривоги, блювоти і пізньої дискінезії, у ссавця, яка містить сполуку формули Ia, ефективну для лікування чи профілактики зазначених захворювань та



фармацевтичне прийнятний носій

Даний винахід також стосується способу лікування або профілактики захворювань, вибраних з церебральних розладів внаслідок кардіального шунтування та трансплантації, інсульту, церебральної ішемії, травми спинного мозку, травми голови, хвороби Альцгеймера, хореї Хантингтона, латерального аміотрофічного склерозу, епілепсії, СНІД-індукованої деменції, перинатальної плексії, плексії (наприклад, зумовленої странгуляцією, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, утопленням, удушенням, електротравмою або передозуванням ліків чи алкоголю), зупинки серця, гіпоглікемічного нейронального ураження, толерантності до опіатів, хронічної залежності (такої як алкоголізм і наркотична залежність, включаючи опіатну, кокаїнову та нікотинову), ідіопатичної і медикаментозно індукованої хвороби Паркінсона і набряку мозку, м'язових спазмів, мігрені, нетримання сечі, психозу, судом, хронічного або гострого болю, ушкодження ока, ретинопатії, нейропатії сітківки, шуму у вухах, тривоги, блювоти і пізньої дискінезії, у ссавця, що полягає у введенні ссавцю, що потребує такого лікування або профілактики, сполуки формули Ia, яка є ефективною для лікування чи профілактики зазначених захворювань

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювань, вибраних з церебральних розладів внаслідок кардіального шунтування та трансплантації, інсульту, церебральної ішемії, травми спинного мозку, травми голови, хвороби Альцгеймера, хореї Хантингтона, латерального аміотрофічного склерозу, епілепсії, СНІД-індукованої деменції, перинатальної плексії, плексії (наприклад, зумовленої странгуляцією, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, утопленням, удушенням, електротравмою або передозуванням ліків чи алкоголю), зупинки серця, гіпоглікемічного нейронального ураження, толерантності до опіатів, хронічної залежності (такої як алкоголізм і наркотична залежність, включаючи опіатну, кокаїнову та нікотинову), ідіопатичної і медикаментозно індукованої хвороби Паркінсона і набряку мозку, м'язових спазмів, мігрені, нетримання сечі, психозу, судом, хронічного або гострого болю, ушкодження ока, ретинопатії, нейропатії сітківки, шуму у вухах, тривоги, блювоти і пізньої дискінезії, у ссавця, що містить ефективну для антагоністичного впливу на AMPA-рецептори кількість сполуки формули Ia, та фармацевтичне прийнятний носій

Даний винахід також стосується способу лікування або профілактики захворювань, вибраних з церебральних розладів внаслідок кардіального шунтування та трансплантації, інсульту, церебральної ішемії, травми спинного мозку, травми голови, хвороби Альцгеймера, хореї Хантингтона, латерального аміотрофічного склерозу, епілепсії, СНІД-індукованої деменції, перинатальної плексії, плексії (наприклад, зумовленої странгуляцією, хірургічним втручанням, вдиханням диму, асфіксією, утопленням, удушенням, електротравмою або передозуванням ліків чи алкоголю), зупинки серця, гіпоглікемічного нейронального ураження, толерантності до опіатів, хронічної залежності (такої як алкоголізм і наркотична залежність, включаючи

опіатну, кокаїнову та нікотинову), ідіопатичної і медикаментозно індукованої хвороби Паркінсона і набряку мозку, м'язових спазмів, мігрені, нетримання сечі, психозу, судом, хронічного або гострого болю, ушкодження ока, ретинопатії, нейропатії сітківки, шуму у вухах, тривоги, блювоти і пізньої дискінезії, у ссавця, що полягає у введенні ссавцю, що потребує такого лікування або профілактики, такої кількості сполуки формули Ia, яка є ефективною для антагоністичного впливу на AMPA-рецептори

Сполуки даного винаходу включають всі стереоізмери і всі оптичні ізомери сполук формули I (наприклад, R і S енантіомери), а також рацемічні, діастереомерні та інші суміші таких ізомерів

Сполуки даного винаходу можуть містити олефіноподібні подвійні зв'язки. За наявності таких зв'язків сполуки даного винаходу існують в цис і транс конфігураціях, а також як суміші останніх

Якщо не вказано інакше, алкільні групи, що тут маються на увазі, так само, як і алкільні частини інших груп, що тут маються на увазі (наприклад, алкокси), можуть бути лінійними чи розгалуженими, а також вони можуть бути циклічними (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил чи циклогексил) або бути лінійними чи розгалуженими і містити циклічні групи

Якщо не вказано інакше, під галогенами маються на увазі фтор, бром, хлор чи йод

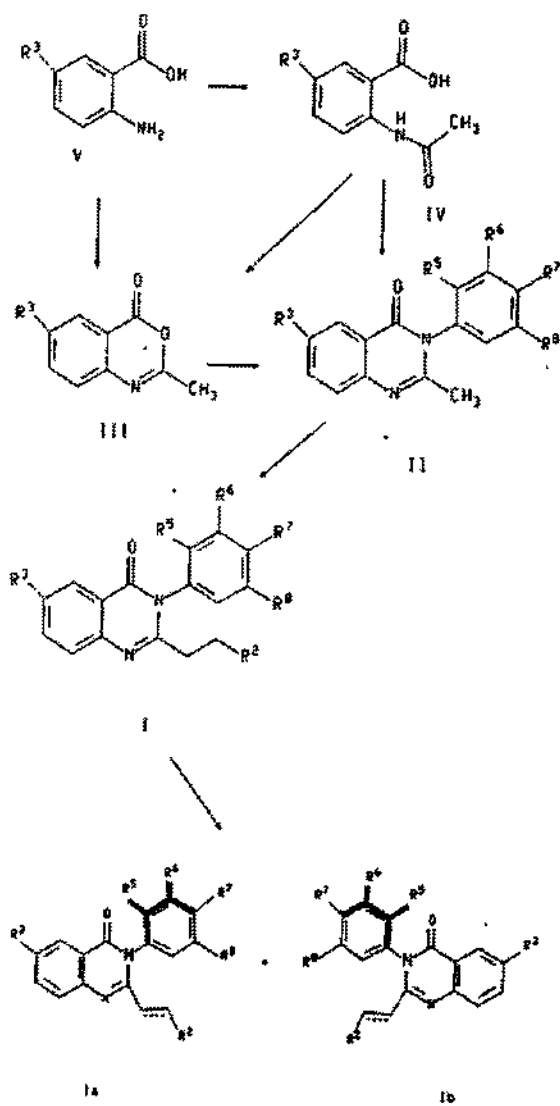
Жирні пілі у формулах Ia і Ib, зображених нижче, вказують, що атоми, виділені жирним шрифтом, та приєднані до них групи стерично обмежені таким чином, що розташовуються або ортогонально над площиною хіназолінонового кільця, або ортогонально під площиною хіназолінонового кільця. Стеричне обмеження спричинене бар'єром ротаційної енергії, створеним замісником R<sup>5</sup>, який запобігає вільній ротації навколо одинарного зв'язка, що з'єднує хіназолінонове кільце з фенільним (R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>) кільцем

В сполуках формули Ia, групи R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> стерично обмежені таким чином, що розташовуються ортогонально над площиною хіназолінонового кільця, тоді, як саме кільце розташовується з винільною групою праворуч від хіназолінонового кільця. Сполуки формули Ia позначені як ті, що мають (S)-ізомерію. В сполуках формули Ib, що є дзеркальними відображеннями сполук формули Ia і зображені нижче, групи R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> стерично обмежені таким чином, що розташовуються ортогонально над площиною хіназолінонового кільця, тоді, як винільна група розташовується ліворуч від хіназолінонового кільця. Сполуки формули Ib позначені як ті, що мають (R)-ізомерію. Сполукам формули Ia значною мірою властива повна активність антагоністів AMPA-рецепторів, тоді як сполуки формули Ib істотно позбавлені активності антагоністів AMPA-рецепторів

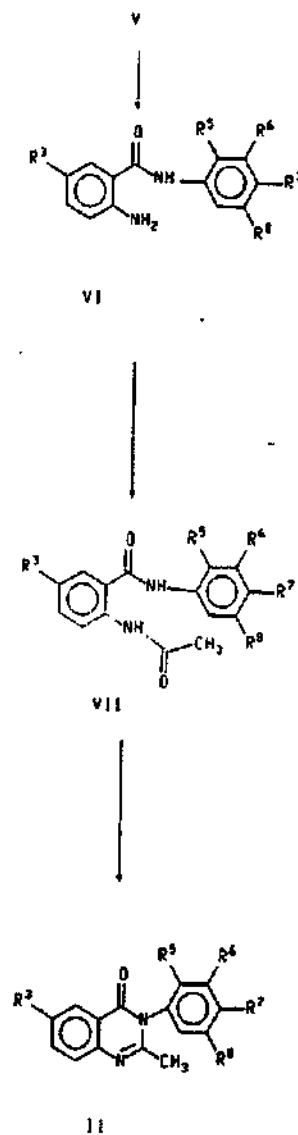
Докладний опис винаходу

Сполуки формули Ia можуть бути отримані згідно способів, зображених на Схемі 1. В Схемі реакції і обговоренні після неї K, L, M, P, Q, T, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, Ph<sup>2</sup>, n, m і p, якщо не вказано інакше, означають те, що зазначено вище для формули Ia

## CXEMA 1



## CXEMA 2



## СХЕМА 3

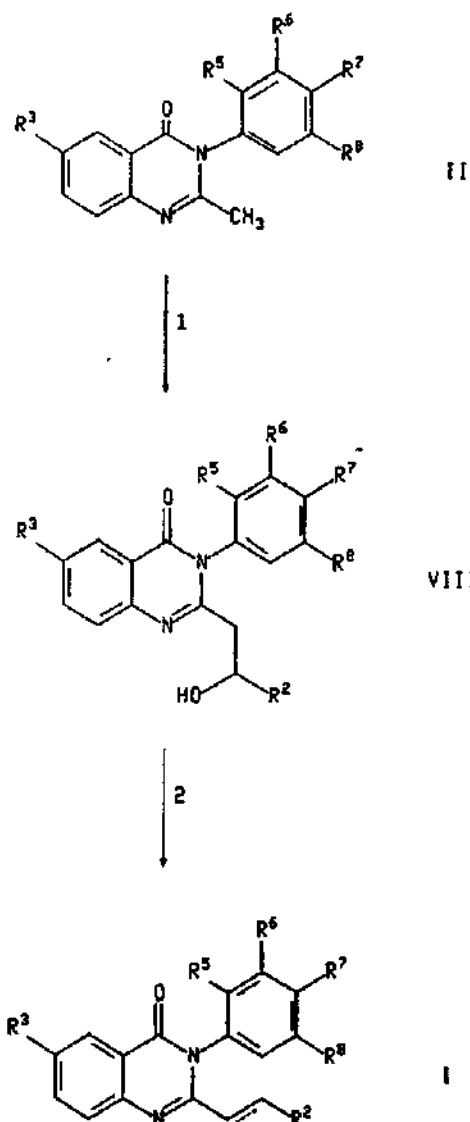


Схема 1 стосується отримання сполук формули Ia чи Ib із сполук формули V. Сполуки формули V можуть бути придбані в комерційній мережі або отримані за допомогою методик, добре відомих середнім фахівцям в даній галузі.

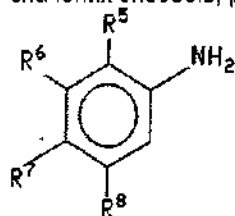
Сполука формули V може бути перетворена в ацетамід формули IV за допомогою реакції з ацетилхлоридом чи оцтовим ангідридом за присутності основи в реакційно-інертному розчиннику. Придатні розчинники включають метиленхлорид, дихлоретан, тетрагідрофуран і діоксан, перевага надається метиленхлориду. Придатні основи включають триалкіламіни такі, як триетиламін і трибутиламін, диметиламінопіридин і калію карбонат, перевага надається триетиламіну. Температура вищевказаної реакції знаходиться в межах від приблизно 0°C до приблизно 35°C протягом від приблизно 1 години до приблизно 10 годин, переважно при температурі приблизно 25°C протягом приблизно 3 годин.

Ацетамід формули IV циклізується в сполуку

формули III за допомогою реакції з дегідратуєчим агентом в присутності каталізатора, в сухому реакційно-інертному розчиннику. Придатні дегідратуєчі агенти включають оцтовий ангідрид, фосфористий дициклогексилкарбодіміду пентоксид і ацетилхлорид, перевага надається оцтовому ангідриду. Придатні каталізatori включають натрію чи калію ацетат, оцтову кислоту, р-толуенсульфонову кислоту або ефірат трифтористого бору, перевага надається натрію ацетату. Придатні розчинники включають діоксан, толуен, диглім або дихлоретан, перевага надається діоксану. Температура вищевказаної реакції знаходиться в межах від приблизно 80°C до приблизно 110°C протягом від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно при температурі приблизно 100°C протягом приблизно від 3 до 10 годин.

В якості альтернативи, сполука формули V може бути прямо перетворена в сполуку формули III шляхом реакції з оцтовим ангідридом за присутності кислого каталізатора в розчиннику. Придатні кислі каталізatori включають оцтову кислоту, сірчану кислоту або р-толуенсульфонову кислоту, перевага надається оцтовій кислоті. Придатні розчинники включають оцтову кислоту, толуен або ксилен, перевага надається оцтовій кислоті. Температура вищевказаної реакції знаходиться в межах від приблизно 20 °C до приблизно 150°C протягом від приблизно 10 хвилин до приблизно 10 годин, переважно при температурі приблизно 120°C протягом приблизно від 2 до 5 годин.

Сполука формули III, отримана одним із зазначених способів, реагує з аміном формули



VIII

в полярному протонному розчиннику в присутності кислого каталізатора для утворення сполуки формули II. Кислі придатні каталізatori включають оцтову кислоту, р-толуенсульфонову кислоту або сірчану кислоту, перевага надається оцтовій кислоті. Придатні полярні протонні розчинники включають оцтову кислоту, метанол, етанол чи ізопропанол, перевага надається оцтовій кислоті. Температура вищевказаної реакції знаходиться в межах від приблизно 20°C до приблизно 117°C протягом від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно при температурі приблизно 117°C протягом приблизно 6 годин.

В якості альтернативи, сполука формули IV може бути прямо перетворена в сполуку формули II шляхом реакції з дегідратуєчим агентом, аміном формули VIII, і основою в реакційно-інертному розчиннику. Придатні дегідратуєчі агенти включають фосфористий трихлорид, фосфористий оксихлорид, фосфористий пентахлорид або тїоніхлорид, перевага надається фосфористому трихлориду. Придатні основи включають піридин, лутидин, диметиламінопіридин, триетиламін або N-метилморфолін, перевага надається піридину. Придатні розчинники включають толуен, циклогек-

сан, бензен або ксилен, перевага надається толуену. За певних умов, коли з'єднувані реагенти є рідинами, реакцію можна проводити без розчинника. Температура вищевказаної реакції знаходиться в межах від приблизно 50°C до приблизно 150°C протягом від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно при температурі приблизно 110°C протягом приблизно 4 годин.

Сполука формули II реагує з альдегідом формули  $R^2CHO$  в присутності каталізатора і дегідратуючого агента в придатному розчиннику для утворення сполуки формули I, де додаткова риска означає подвійний зв'язок. Придатні каталізатори включають цинку хлорид, натрію ацетат, алюмінію хлорид, олова хлорид або ефірат трифтористого бору, перевага надається цинку хлориду або натрію ацетату. Придатні дегідратуючі агенти включають оцтовий ангідрид, ангідрид метансульфокиспоти, трифтороцтовий ангідрид або ангідрид пропонувої кислоти, перевага надається оцтовому ангідриду. Придатні полярні розчинники включають оцтову кислоту, діоксан, диметоксиетан або пропонуову кислоту. Температура вищевказаної реакції знаходиться в межах від приблизно 60°C до приблизно 100°C протягом від приблизно 30 хвилин до приблизно 24 годин, переважно при температурі приблизно 100°C протягом приблизно 3 годин.

Сполуки формули I, де додаткова риска означає простий зв'язок вуглець-вуглець, можуть бути отримані шляхом гідрогенізації відповідних сполук, де додаткова риска означає подвійний зв'язок вуглець-вуглець, з використанням стандартних методик, що добре відомі спеціалістам в даній галузі. Наприклад, усунення подвійного зв'язку може бути здійснене за допомогою газу водню ( $H_2$ ), з використанням каталізаторів таких, як паладій на вуглеці (Pd/C), паладій на сульфаті барію (Pd/BaSO<sub>4</sub>), платина на вуглеці (Pt/C) або трис(трифенілфосфін)родійхлорид (каталізатор Вілкінсона), а придатному розчиннику такому, як метанол, етанол, THF, діоксан або етилацетат, при тискові від приблизно 1 до приблизно 5 атмосфер і температурі від приблизно 10°C до приблизно 60°C, як описано в *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis* Paul Rylander, Academic Press Inc., San Diego, 1979, pp. 31-63. Наступним умовам віддається перевага Pd на вуглеці, етилацетат при температурі 25°C і тискові газу водню 15-20 фунт/кв. дюйм [psi (pounds per square inch-фунт/кв. дюйм)=6894,757Па]. Цей метод також дозволяє вводити ізотопи водню (наприклад, дейтерій, тритій) шляхом заміни  $^1H_2$  на  $^2H_2$  чи  $^3H_2$  у вищевказаній процедурі. Сполуки формули I, де додаткова риска означає простий зв'язок вуглець-вуглець, можуть бути отримані шляхом гідрогенізації відповідних сполук, де додаткова риска означає подвійний зв'язок вуглець-вуглець, з використанням стандартних методик, що добре відомі спеціалістам в даній галузі. Наприклад, усунення подвійного зв'язку може бути здійснене за допомогою газу водню ( $H_2$ ), з використанням каталізаторів таких, як паладій на вуглеці (Pd/C), паладій на сульфаті барію (Pd/BaSO<sub>4</sub>), платина на вуглеці (Pt/C) або трис(трифенілфосфін)родійхлорид (каталізатор Вілкінсона), а придатному розчиннику такому,

як метанол, етанол, THF, діоксан або етилацетат, при тискові від приблизно 1 до приблизно 5 атмосфер і температурі від приблизно 10°C до приблизно 60°C, як описано в *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis* Paul Rylander, Academic Press Inc., San Diego, 1979, pp. 31-63. Наступним умовам віддається перевага Pd на вуглеці, етилацетат при температурі 25°C і тискові газу водню 15-20 фунт/кв. дюйм [psi (pounds per square inch-фунт/кв. дюйм)=6894,757Па]. Цей метод також дозволяє вводити ізотопи водню (наприклад, дейтерій, тритій) шляхом заміни  $^1H_2$  на  $^2H_2$  чи  $^3H_2$  у вищевказаній процедурі.

Сполуки формули I можуть бути розділені на сполуки формул Ia та Ib за допомогою Рідинної Хроматографії Високого Тиску (PXBT, англ. HPLC-High Pressure Liquid Chromatography) з використанням хіральних колонок PXBT і елюції відповідним розчинником. Середньому спеціалісту в даній галузі зрозуміло, що для розділення окремих атропізомерів можуть бути використані багато типів інструментів, колонок та елюентів. Придатне обладнання для PXBT включає LC SpiderLing®, Waters 4000®, Hewlett Packard 1050® і Analytical Grade Thermo Separation Products HPLC. Придатна установка для PXBT конфігурується згідно методик, добре відомих середнім фахівцям в даній галузі. Така конфігурація незмінно включає насос, нагнітальний отвір і детектор. Придатні хіральні колонки можуть бути придбані попередньо заповненими або можуть бути заповнені середнім спеціалістом в даній галузі. Придатні хіральні колонки включають хіральні OA, OD, OG, AD і AS колонки, які можуть бути придбані у Chiral Technologies Inc., 730 Springdale Drive, PO Box 564, Exton, PA 19341. Середній спеціаліст в даній галузі належно оцінить те, що багато інших хіральних колонок, придбаних у інших постачальників, будуть придатними для розділення ізомерів даного винаходу. Наповнювач також може бути придбаний з різними розмірами зерен. Розмір зерен, придатний для препаративного розділення-приблизно 20 мікрон в діаметрі. Розмір зерен, придатний для аналітичного розділення-приблизно 10 мікрон в діаметрі.

Сполуки формули I, де присутня основна група, також можуть бути розділені шляхом обробки енантімерно чистою кислотою, в придатному розчиннику, для утворення діастереомерних солей, що піддаються розділенню. Придатні енантімерно чисті кислоти включають камфорсульфонову кислоту, винну кислоту (та її похідні), манделову кислоту та молочну кислоту. Придатні розчинники включають спирти такі, як етанол, метанол і бутанол, толуен, циклогексан, ефір і ацетон.

В якості альтернативи, сполука формули V може бути перетворена в сполуку формули II згідно способів, описаних в Схемі 2. Сполука формули II, утворена таким чином, може бути перетворена в сполуку формули I згідно способів Схеми 1. Згідно Схеми 2, сполука формули V реагує із зв'язуючим реагентом, аміном формули VIII, описаним вище, і основою в реакційно-інертному розчиннику для отримання сполуки формули VI. Прикладами придатних зв'язуючих реагентів, які активують карбоксильну функціональність є дициклогексилкар-

бодимід, N-3-диметиламінопропіл-N-етилкарбодимід, 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрокінолін (EEDX, англ. EEDQ), карбонілдімідазол (КДІ, англ. GDI) і диетилфосфорилціанід. Придатні основи включають диметиламінопіридин (ДМАП, англ. DMAP), гідроксibenзотріазол (ГБТ, англ. HBT) або триетиламін, перевага віддається диметиламінопіридину. Зв'язування здійснюється в інертному розчиннику, переважно апротонному розчиннику. Придатні розчинники включають ацетонітрил, дихлорметан, дихлоретан і диметилформамід. Серед розчинників перевага віддається дихлорметану. Температура вищевказаної реакції загалом знаходиться в межах від приблизно -30°C до приблизно 80°C, переважно від приблизно 0°C до приблизно 25°C.

Сполука формули VI перетворюється в сполуку формули VII шляхом реакції з ацетилхлоридом або оцтовим ангідридом в присутності основи у реакційно-інертному розчиннику. Придатні розчинники включають метиленхлорид, тетрагідрофуран і хлороформ, перевага віддається метиленхлориду. Придатні основи включають триалкіламіни такі, як триетиламін і трибутиламін, диметиламінопіридин і капто карбонат, перевага віддається триетиламіну. Температура вищевказаної реакції знаходиться в межах від приблизно 0°C до приблизно 35°C протягом від приблизно 1 години до приблизно 10 годин, переважно при температурі приблизно 30°C протягом приблизно 3 годин.

Сполука формули VII циклізується в сполуку формули II за допомогою реакції з трифенілфосфіном, основою і діалкілазикарбоксилатом в реакційно-інертному розчиннику. Придатні основи включають піридин, триетиламін і 4-диметиламінопіридин, перевага віддається 4-диметиламінопіридину. Придатні розчинники включають диметилформамід, тетрагідрофуран і діоксан, перевага віддається діоксану. Температура вищевказаної реакції знаходиться в межах від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно при температурі приблизно 100°C протягом приблизно від 8 до 15 годин. Сполука формули II може бути перетворена в сполуку формули Ia згідно методу, описаного в Схемі 1.

Сполуки формули II також можуть бути отримані згідно способів, описаних в Miyashita, et al. *Heterocycles* 42, 2, 691-699 (1996).

В Схемі 3 сполуки формули II перетворюються у відповідну сполуку формули VIII шляхом реагування II із основою, такою як лгтію дізопропіламід, в полярному апротонному розчиннику, як, наприклад, тетрагідрофуран. Розчин перемішується при температурі від приблизно -100°C до приблизно 0°C, переважно при температурі приблизно -78°C, протягом від приблизно 15 хвилин до приблизно 1 години, переважно протягом приблизно 30 хвилин. Таким чином отриманий аніонний продукт реагує з тетрагідрофурановим розчином альдегду формули R<sup>2</sup>CHO. Розчин альдегду може бути доданий до аніонного розчину (нормальне додавання) або аніонний розчин може бути доданий до розчину альдегду (зворотне додавання). За умови, що обидва методи можуть бути використані для отримання сполуки формули VIII, перевага віддається

зворотному додаванню. Отримана реакційна суміш перемішується протягом від приблизно 15 хвилин до приблизно 1 години, переважно протягом приблизно 30 хвилин, при температурі від приблизно -100°C до приблизно 0°C, переважно при температурі приблизно -78°C, і потім залишається для прогрівання до температури навколишнього середовища. В реакції 2 Схеми 3, сполука формули VIII перетворюється у відповідну сполуку формули I шляхом реагування VIII з дегідратуочим агентом, таким як трифтороцтовий ангідрид, в сухому реакційно-інертному розчиннику, такому як діоксан, толуен, диглім або дихлоретан, перевага віддається діоксану. Реакційна суміш перемішується при температурі від приблизно 0°C до приблизно 50°C, переважно при кімнатній температурі, протягом від приблизно 1 години до приблизно 14 годин, переважно протягом приблизно 12 годин.

Сполуки формули I, де додаткова риска означає простий зв'язок вуглець-вуглець, можуть бути отримані шляхом гідрогенізації відповідних сполук, де додаткова риска означає подвійний зв'язок вуглець-вуглець, з використанням стандартних методик, що добре відомі спеціалістам в даній галузі. Наприклад, усунення подвійного зв'язку може бути здійснене за допомогою газу водню (H<sub>2</sub>), з використанням каталізаторів таких, як паладій на вуглі (Pd/C), паладій на сульфаті барію (Pd/BaSO<sub>4</sub>), платина на вуглі (Pt/C) або трис(трифенілфосфін)родіохлорид (каталізатор Вількінсона), а придатному розчиннику такому, як метанол, етанол, THF, діоксан або етилацетат, при тискові від приблизно 1 до приблизно 5 атмосфер і температурі від приблизно 10°C до приблизно 60°C, як описано в *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis* Paul Rylander, Academic Press Inc., San Diego, 1979, pp. 31-63. Наступним умовам віддається перевага Pd на вуглі, етилацетат при температурі 25°C і тискові газу водню 15-20 фунт/кв дюйм [psi (pounds per square inch-фунт/кв дюйм)=6894,757 Па]. Цей метод також дозволяє вводити ізомери водню (наприклад, дейтерій, тритій) шляхом заміни <sup>1</sup>H<sub>2</sub> на <sup>2</sup>H<sub>2</sub> чи <sup>3</sup>H<sub>2</sub> у вищевисаній процедурі.

Якщо не вказано інакше, тиск в кожній із вищевказаних реакцій не є критичним. Загалом, реакції перебігають при тискові від приблизно 1 атмосфери до приблизно трьох атмосфер, переважно при атмосферному тискові (приблизно одна атмосфера).

Якщо R<sup>2</sup>-гетероарил, то середньому спеціалістові в даній галузі зрозуміло, що гетероарил вибирається із групи, в яку входять піридин-2-іл, 1,3-піразин-4-іл, 1,4-піразин-3-іл, 1,3-піразин-2-іл, пірол-2-іл, 1,3-імідазол-4-іл, 1,3-імідазол-2-іл, 1,3,4-триазол-2-іл, 1,3-оксазол-4-іл, 1,3-оксазол-2-іл, 1,3-тіазол-4-іл, 1,3-тіазол-2-іл, 1,2,4-оксадіазол-3-іл, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, фури-2-іл, 1,3-оксазол-5-іл і 1,3,4-оксадіазол-2-іл, де вказаний гетероарил може бути при необхідності заміщений щонайбільше трьома замісниками в попоженні будь-якого з атомів, здатних утворювати додатковий зв'язок.

Сполуки формули Ia, які за звичайних умов є основними, здатні утворювати широкий спектр різноманітних солей з різними неорганічними та

органічними кислотами. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично допустимими для введення тваринам, на практиці часто необхідно спочатку ізолювати сполуку формули Ia із реакційної суміші як фармацевтично недопустиму сіль, а потім просто перетворити останню назад у вільну основну сполуку шляхом обробки лужним реагентом, із наступним перетворенням вільної основи у фармацевтично допустиму кислотну-адитивну сіль. Кислотну-адитивну сіль основних сполук даного винаходу легко отримувались шляхом обробки основної сполуки масово-еквівалентною кількістю певної мінеральної чи органічної кислоти в середовищі водного розчинника чи в придатному органічному розчиннику, такому як метанол чи етанол. Необхідна суха речовина солі отримувалась шляхом ретельного випарювання розчинника.

Кислоти, що застосовуються для отримання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей основних сполук цього винаходу, є такими, що утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто солі, які містять фармакологічно допустимі аніони, а саме -хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, нітратна, сульфатна або бісульфатна, фосфатна або кисла фосфатна, ацетатна, лактатна, цитратна або кисла цитратна, тартратна або бітартратна, сукцинатна, малеатна, фумаратна, глюконатна, сахаратна, бензоатна, метансульфонатна і памеатна [тобто 1,1'-метиленабіс-(2-гідрокси-3-нафтоат)] солі.

Сполуки формули Ia, що за звичайних умов проявляють кислотні властивості, здатні утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Як приклад можна навести солі лужних чи лужноземельних металів і зокрема, солі натрію і калію. Всі ці солі готуються за загальноприйнятими методиками. Хімічні основи, що застосовуються в якості реагентів для отримання фармацевтично прийнятних основних солей цього винаходу, є такими, що формують нетоксичні основні солі із описаними тут кислими сполуками формули I. Ці нетоксичні основні солі включають похідні таких фармацевтично прийнятних катіонів як натрій, калій, кальцій і магній, і т. д. Ці солі можуть бути легко отримані шляхом обробки відповідних кислих сполук водним розчином, що містить необхідний фармацевтично прийнятний катіон, із наступним випарюванням отриманого розчину до сухого стану, переважно під зниженим тиском. В якості альтернативи, вони також можуть бути отримані шляхом змішування розчинів кислих сполук у нижчих спиртах і алкоксиду потрібного лужного металу, з наступним випарюванням отриманого розчину до сухого стану так само, як і в попередньому випадку. В будь-якому випадку, переважно задіюється стехіометричні кількості реагентів для забезпечення повноти реакції з максимальним виходом потрібного кінцевого продукту.

Сполуки формули Ia і їхні фармацевтично прийнятні солі (надалі також позначені як активні сполуки винаходу) є придатними для лікування нейродегенеративних та пов'язаних з травмою ЦНС захворювань і є сильнодіючими антагоністами AMPA-рецепторів. Таким чином активні сполуки винаходу можуть бути використані для лікування чи профілактики таких захворювань, як мозкові

розлади після чи внаслідок хірургічних втручань в умовах штучного кровообігу та обхідного шунтування, інсульт, церебральна ішемія, спинномозкова травма, травма голови, хвороба Альцгеймера, хорея Гентінгтона, бічний аміотрофічний склероз, епілепсія, СНІД-індукована деменція, перинатальна плексія, плексія (як, наприклад, спричинена странгуляцією, хірургічними втручаннями, вдиханням диму, асфіксією, утепленням, задушенням, електротравмою або передозуванням наркотиків чи алкоголю), зупинка серця, гіпоглікемічне нейрональне ураження, толерантність до опіатів, лікування залежностей (таких як алкоголізм і наркоманія, включаючи опійну, кокаїнову наркоманію та нікотинову залежність), ідіопатична та медикаментозна індукована хвороба Паркінсона або набряк мозку, м'язові судоми, мігрень, нетримання сечі, психоз, судоми, хронічний або гострий больовий синдром, ушкодження очного яблука, ретинопатія, нейропатія опіків, шум у вухах, тривога, блювання і пізня дискінезія.

*In vitro* та *in vivo* активність сполук винаходу як антагоністів AMPA-рецепторів може бути визначена методами, доступними середнім спеціалістам в даній галузі. Одним із методів визначення активності сполук винаходу є інгібування пентилентетразолу (ПТЗ)-індукованих нападів. Іншим методом визначення активності сполук винаходу є блокування захоплення  $^{45}\text{Ca}^{2+}$ , індукованого активацією AMPA-рецепторів.

Специфічний метод визначення активності сполук винаходу по інгібуванню пентилентетразолу (ПТЗ)-індукованих нападів може бути проведений згідно наступної методики. Цей аналіз визначає здатність сполук блокувати напади і смерть, спричинені ПТЗ. Критеріями, що беруться до уваги, є прихований період до початку клонічних і тонічних нападів та смерті.  $\text{ID}_{50}$  визначаються виходячи із відсотку захищеності.

Об'єктами експериментів виступають самці мишей CD, отримані від Charles River, які важать 14-16г при отриманні і 25-35г на момент тестування. Мишей утримують по 13 в клітці за стандартних лабораторних умов при світловому циклі Світло Темрява/7 00 19 00, протягом щонайменше 7 днів до експерименту, їжа і вода доступні *ad libitum* до початку тестування.

Всі сполуки вводяться в об'ємі 10мл/кг. Носій препарату залежить від розчинності сполуки, але скринінг типово проводиться з використанням фізіологічного розчину, дистильованої води або суміші емульсору диметилсульфоксиду фізіологічного розчин/5 5 90 (5% емульсору, 5% ДМСО (диметилсульфоксид) і 90% фізіологічного розчину) в якості ін'єкційного розчинника.

Мишам вводять досліджувану сполуку або розчинник (внутрішньоочеревинно, підшкірно або *per os*) і розміщують в плексигласових клітках групами по п'ять. В заздалегідь визначений час після цих ін'єкцій, мишам здійснюють ін'єкцію ПТЗ (внутрішньоочеревинно, 120мг/кг) і розміщують в індивідуальних плексигласових клітках. Критеріями, що беруться до уваги протягом цього п'ятихвилинного тестового інтервалу, є (1) прихований період до початку клонічних нападів, (2) прихований період до початку тонічних нападів, та (3) при-

хований період досмерті. Групи, яким вводилась досліджувана речовина, порівнюються із групами, яким вводився розчинник, за допомогою тестів Крускал-Уолліс Анова (Kruskal-Wallis Anova) та Манн-Уїтні U (Mann-Whitney U) (Statview). Відсоток захищеності підраховується для кожної групи (кількість об'єктів, що не подавали ознак нападів чисмерті протягом 300с) по кожному критерію ID<sub>50</sub> визначаються за допомогою аналізу протидії (Biostat).

Іншим методом визначення активності сполук є визначення впливу сполук на рухову координацію у мишей. Ця активність може бути визначена згідно наступної методики.

Об'єктами експериментів виступають самці мишей CD, отримані від Charles River, які важать 14-16г при отриманні і 25-35г на момент тестування. Мишей утримують по 13 в клітці за стандартних лабораторних умов при світловому циклі світло/темрява 7 00 19 00, протягом щонайменше 7 днів до експерименту, їжа і вода доступні *ad libitum* до початку тестування.

Всі сполуки вводяться в об'ємі 10мл/кг. Носій препарату залежить від розчинності сполуки, але скринінг типово проводиться з використанням фізіологічного розчину, дистильованої води або суміші емульсор диметилсульфоксид фізіологічний/5 5 90 (5% емульсору, 5% ДМСО (диметилсульфоксид) і 90% фізіологічного розчину) в якості ін'єкційного розчинника.

Апарат, що використовується в цьому дослідженні, складається із набору з п'яти дротяних сіток квадратної форми, розмірами 13,34х13,34см, підвишених за допомогою дротяних спиць довжиною 11,43см до стовпа довжиною 165,1см, піднятого над поверхнею лабораторного стола на 38,1см. Ці дротяні сітки квадратної форми могли перевертатися дотри дном.

Мишам вводять досліджувану сполуку або розчинник (внутрішньоочеревинно, підшкірно або *per os*) і розміщують в плексигласових клітках групами по п'ять. В заздалегідь визначений час після цих ін'єкцій, мишей розташовували на дротяних сітках і перевертали так, що вони знаходились в підвищеному дотри ногами стані. Протягом тестового інтервалу в одну хвилину миші оцінювались 0 якщо вони падали із сітки, 1 - якщо продовжували висісти дотри ногами, або 2 - якщо перелазили знову на верх сітки. Групи, яким вводилась досліджувана речовина, порівнюються із групами, яким вводився розчинник, за допомогою тестів Kruskal-Wallis та Mann-Whitney U (Statview).

Специфічний метод визначення блокування індукованого активацією AMPA-рецепторів захоплення <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> описано нижче.

Первинні культури нейронів

Первинні культури зернистих нейронів мозочку щура готуються як описано Parks, T N, Artman, L D, Alast, N, і Nemeth, E F, Modulation of N-methyl-D-Aspartate Receptor-Mediated Increases In Cytosolic Calcium In Cultured Rat Cerebellar Granule Cells Brain Res 552, 13-22 (1991). Згідно цього способу, мозочки видалаються у щурів CD віком 8 днів, подрібнюються на шматочки розміром 1мм і інкубуються протягом 15 хвилин при 37°C у вільному від кальцію та магнію розчині Тірде, що міс-

тить 0,1% трипсину. Потім тканина розтирається з використанням пастерівської піпетки з малим діаметром отвору. Суспензія клітин переноситься планшети для тканинних культур на 96 лунок, покритих полі-D-лізином, в кількості 10<sup>5</sup> клітин на лунку. Поживне середовище складається з Мінімально Неообхідного Середовища (МНС), із солями Ерла, 10% термічно інактивованої фетальної бичачої сироватки, 2мМ L-глутаміну, 21мМ глюкози, пеніцилін-стрептоміцином (100ОД на мл) і 25мМ KCl. Через 24 години поживне середовище замінювалось свіжим поживним середовищем, що містить 10мМ цитозинарабіозиду для пригнічення поділу клітин. Культури повинні використовуватись при 6-8DIV.

Захоплення <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> індуковане активацією AMPA-рецепторів.

Вплив речовин на індуковане активацією AMPA-рецепторів захоплення <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> може бути досліджене на культурах зернистих клітин мозочку щурів. Культури в 96-лункових планшетах попередньо інкубуються протягом приблизно 3 годин в поживному середовищі без сироватки і потім протягом 10 хвилин у вільному від Mg<sup>2+</sup> збалансованому сольовому розчині (ммМ: 120 NaCl, 5 KCl, 0,33 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,8 CaCl<sub>2</sub>, 22,0 глюкози і 10,0 HEPES при pH 7,4), що містить 0,5мМ DTT, 10мМ гліцину і досліджувану речовину в двократній кінцевій концентрації. Реакція запускається швидким додаванням рівного об'єму збалансованого сольового розчину, що містить 100мМ агоніста AMPA-рецепторів кайнової кислоти і <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> (кінцева специфічна активність 250Кі/ммоль). Через 10 хвилин при 25°C, реакція зупиняється шляхом аспірації <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup>-вмісного розчину і п'ятикратним споліскуванням клітин в крижаному збалансованому сольовому розчині без кальцію і з 0,5мМ EDTA. Клітини потім лізуються шляхом інкубації протягом ночі в 0,1% Triton-X100 і після цього в лізаті визначають радіоактивність. Всі протестовані сполуки винаходу мали IC<sub>50</sub> менші ніж 500нМ.

Препарати даного винаходу можуть бути створені традиційними способами з використанням одного чи більше фармацевтичних прийнятних носіїв. Таким чином, активні сполуки винаходу можуть входити в склад препаратів для орального, буккального, інтраназального, парентерального (тобто внутрішньовенного, внутрішньом'язового чи підшкірного) або ректального застосування, або у формі, придатній для застосування шляхом інгаляції чи інсуфляції.

Для орального застосування, фармацевтичним засобом можна надати форми, наприклад, таблеток чи капсул, виготовлених традиційними засобами, з фармацевтичних прийнятними наповнювачами, такими як в'язучі агенти (наприклад, попередньо желатинізований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон чи гідроксипропілметилцелюлоза), наповнювачі (наприклад, лактоза, дрібнокристалічна целюлоза чи кальцій фосфат), змазуючі речовини (наприклад, магній стеарат, тальк чи діоксид кремнію), дезінтегранти (наприклад, картопляний крохмаль чи натрійгіколят крохмалю) або зволожуючі речовини (наприклад, натрію лаурилсульфат). Таблетки можуть бути покриті добре відомими методами. Рідкі засоби

для орального застосування можуть бути у формі, наприклад, розчинів, сиропів або суспензій, або вони можуть бути представлені у вигляді сухої речовини для розбавлення з водою чи іншим прийнятним носієм перед вживанням. Такі рідкі засоби можуть бути приготовані традиційними засобами з фармацевтичне прийнятними присадками, такими як суспендуючі агенти (наприклад, сорбітоловий сироп, метилцелюлоза чи гідрогенізовані харчові жири), емульгатори (наприклад, лецитин чи акація), не водними розчинниками (наприклад, мигдалева олія, ефіри жирних кислот чи етиловий спирт) і консерванти (наприклад, метил- чи пропіл-р-гідроксибензоат або сорбінова кислота).

Для буккального застосування сполуки можуть бути у формі таблеток або пластинок, виготовлених традиційним способом.

Активні сполуки винаходу можуть бути у формах для парентерального застосування шляхом ін'єкцій, включно з використанням традиційних методик катетеризації чи інфузією. Засоби для ін'єкцій можуть бути представлені у формі разових доз, наприклад, в ампулах або у багатовдозових контейнерах із додаванням консерванту. Композиції можуть бути в таких формах як суспензії, розчини або емульсії в маслянистих чи водних носіях, і можуть містити формоутворюючі агенти як-то суспендуючі, стабілізуючі і/або диспергуючі агенти. В якості альтернативи, активна складова може бути в порошкоподібній формі для розбавлення перед використанням з придатним розчинником, наприклад, стерильною апірогенною водою.

Активні сполуки винаходу можуть бути у формах ректальних композицій, таких як супозиторії або ретенційні клізми, містячи, наприклад, традиційні основи для супозиторіїв як-то какаова олія чи інші гліцериди.

Для інтраназального або інгаляційного застосування, активні сполуки винаходу звичайно представляються у формі розчинів чи суспензій в контейнері з помповим розбризкувачем, який стискається чи накачується пацієнтом, або у формі аерозолів у контейнерах під тиском чи небулайзерах, із використанням придатного газавитіснювача, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, двоокису вуглецю чи інших придатних газів. У випадку аерозолів під тиском, разова доза може бути визначена шляхом забезпечення клапану для отримання контрольованої кількості. Контейнер під тиском або небулайзер може містити розчин або суспензію активної сполуки. Рецептúra капсул або ампул (виготовлених, наприклад, із желатину) для застосування в інгаляторі чи інсуфляторі може включати суміш порошків сполуки винаходу і придатної порошкоподібної основи, як-то лактоза чи крохмаль.

Пропонована доза активних сполук винаходу для перорального, парентерального чи буккального застосування у середньостатистичної дорослої людини при лікуванні вище перерахованих захворювань (наприклад, інсульт) становить від 0,01 до 20 мг/кг активної складової в разовій дозі, яка може призначатися, наприклад, від 1 до 4 разів на день.

Аерозольні форми при лікуванні вище перерахованих захворювань (наприклад, інсульт) у сере-

дньостатистичної дорослої людини, розроблені переважно таким чином, що кожна контрольована доза аерозолів містить від 20 мг до 1000 мг сполуки винаходу. Загальна добова доза при застосуванні аерозолів буде в межах від 1000 мг до 10 мг. Застосування може здійснюватися кілька разів на день, наприклад, 2, 3, 4 чи 8 разів, для прикладу, 1, 2, або 3 дози щоразу.

Наступні Приклади ілюструють приготування сполук даного винаходу. Придбані реагенти використовувались без додаткової очистки. Точки плавлення невиправлені. Всі дані ЯМР записані, якщо не зазначено інакше, при 250, 300 чи 400 МГц в дейтерохлороформі, наведені в частках на мільйон (δ) і співвіднесені до дейтерій-пригнічуваного сигналу із придатного розчинника. Для зручності та з метою підвищення продуктивності безводні реакції проводились в сухому скляному посуді, з безводними розчинниками та в інертній атмосфері. Якщо не вказано інакше, всі реакції перемішувалися за допомогою магнітної мішалки. Якщо не вказано інакше, всі мас-спектрометричні дослідження виконувалися в умовах хімічного руйнування. Температура оточуючого середовища чи кімнатна температура означає 20-25°C.

#### Приклад 1

(S)-[2-[3-(2-ХЛОРОФЕНІЛ)-6-ФТОР-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРО-ХІНАЗОЛІН-2-ІЛ]-ВІНІЛ]-НІКОТИНОНІТРИЛ І (R)-[2-[3-(2-ХЛОРОФЕНІЛ)-6-ФТОР-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРО-ХІНАЗОЛІН-2-ІЛ]-ВІНІЛ]-НІКОТИНОНІТРИЛ

Сполуку, вказану в заголовку. Препаративної форми 80 (1 мг), розчиняли в 1 мл метанолу і розводили в співвідношенні 1:10 сумішшю гексан/ізопропанол в співвідношенні 90/10, що містила 0,1% диетиламіну. Аликвоту об'ємом 10 мкл цього розчину нагнали в колонку для рідинної хроматографії високого тиску ChiralPak AD розмірами 250x4,6 (внутрішній діаметр) мм (Chiral Technologies, Exton, PA, серійний №19042). Детектування виконувалося за допомогою діодного матричного детектора Hewlett-Packard 1050 при 2500 нанометрів. Повне проходження спектру знаходилось між 190 і 600 нм для кожного піку хроматограми. Остаточне розділення дало два піки елюції на 42,167 і 49,906 хвилини відповідно. Спектри для компонентів кожного з піків були ідентичні одне з одним і ідентичні рацемату, що підтверджувало той факт, що компоненти є енантіомерами.

#### Приклад 2

(S)-3-(2-ХЛОРОФЕНІЛ)-2-[2-(6-ДІЕТИЛАМІНОМЕТИЛПІРИДИН-2-ІЛ)-ВІНІЛ]-6-ФТОР-3Н-ХІНАЗОЛІН-4-ОН І (-)-3-(2-ХЛОРОФЕНІЛ)-2-[2-(6-ДІЕТИЛАМІНОМЕТИЛПІРИДИН-2-ІЛ)-ВІНІЛ]-6-ФТОР-3Н-ХІНАЗОЛІН-4-ОН

Рацемічний продукт із Препаративної форми 1 (120 мг) розчиняли в 12,4 мл етанолу і нагнали за допомогою шприца в препаративну колонку RXBT (Chiracel OD® розмірами 5 смx50 см). Чисті енантіомери елювали використовуючи 10% розчин етанолу в гексані при швидкості потоку 100 мл/хв. Моніторинг елюента здійснювали за допомогою ультрафіолетової детекції при 250 нм. Було зібрано дві фракції, перший компонент зосередився навколо часу елюції 10,7 хв, а другий - навколо часу



елюції 15,0хв. Загальний час циклу становив 40 хвилин. Спектри для компонентів кожного з піків були ідентичні одне з одним і ідентичні рацемату, що підтверджувало той факт, що компоненти є енантіомерами.

$([\alpha]_D^{25} = +43,2 \text{ (C=1, CH}_3\text{OH)})$

$([\alpha]_D^{25} = -43,5 \text{ (C=1, CH}_3\text{OH)})$

Приклад 3

(S)-3-(2-ХЛОРОФЕНІЛ)-2-[2-(6-ЕТИЛАМІНОМЕТИЛПІРИДИН-2-ІЛ)-ВІНІЛ]-6-ФТОР-3Н-ХІНАЗОЛІН-4-ОН І (-)-3-(2-ХЛОРОФЕНІЛ)-2-[2-(6-ЕТИЛАМІНОМЕТИЛПІРИДИН-2-ІЛ)-ВІНІЛ]-6-ФТОР-3Н-ХІНАЗОЛІН-4-ОН

Рацемічний продукт із Препаративної форми 24 (150мг) розчиняли в 5мл ізопропанолу з 0,1% диетиламіну. Потім розчин подавали на колонку

PXBT (Chiracel OD® розмірами 5смх50см) і елюювали використовуючи сумішшю ізопропанол/гексан в співвідношенні 30/70 з 0,1% вмістом диетиламіну при швидкості потоку 100мл/хв. Моніторинг елюєнта здійснювали за допомогою ультрафіолетової детекції при 265нм. Було зібрано дві фракції, перший компонент зосередився навколо часу елюції 13,8хв, а другий-навколо часу елюції 20,1хв. Спектри для компонентів кожного з піків були ідентичні одне з одним і ідентичні рацемату, що підтверджувало той факт, що компоненти є енантіомерами.

$([\alpha]_D^{25} = +47,2 \text{ (C=0,25, CH}_3\text{OH)})$

$([\alpha]_D^{25} = -47,6 \text{ (C=0,25, CH}_3\text{OH)})$

Приклади 4-15

Приклади 4-15 були приготовлені згідно методик, аналогічних таким в Прикладі 1.

ТАБЛИЦЯ 1

Приклад	Назва	Рухома фаза	УФ (нм)	Час ретенції (хвилини)
4	2-[2-[3-(2-хлор-4-йод-феніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл]-нікотинонітрил	Гексан/етанол 70/30	250	22,740 $[\alpha]_D^{25} = +38,4$ (C=0,25, CH <sub>3</sub> OH)
5	2-[2-[3-(2-хлор-4-йод-феніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-вініл]-нікотинонітрил	Гексан/етанол 70/30	250	31,201 $[\alpha]_D^{25} = -42,0$ (C=0,25, CH <sub>3</sub> OH)
6	3-(2-хлорофеніл)-6-фтор-2-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-вініл]-3Н-хіназолін-4-он	Гексан/ізопропанол 70/30	335	7,487
7	3-(2-хлорофеніл)-6-фтор-2-[2-(6-метилпіридин-2-іл)-вініл]-3Н-хіназолін-4-он	Гексан/ізопропанол 70/30	335	13,995
8	3-(2-хлорофеніл)-6-фтор-2-(2-піридин-2-іл-вініл)-3Н-хіназолін-4-он	Гексан/ізопропанол 85/15	332	13,189
9	3-(2-хлорофеніл)-6-фтор-2-(2-піридин-2-іл-вініл)-3Н-хіназолін-4-он	Гексан/ізопропанол 85/15	332	17,518
10	3-(2-хлорофеніл)-6-фтор-2-(2-піримідин-2-іл-вініл)-3Н-хіназолін-4-он	Гексан/ізопропанол 70/30	250	11,487
11	3-(2-хлорофеніл)-6-фтор-2-(2-піримідин-2-іл-вініл)-3Н-хіназолін-4-он	Гексан/ізопропанол 70/30	250	17,076
12	3-(2-хлорофеніл)-6-фтор-2-[2-(2-метилтіазол-4-іл)-вініл]-3Н-хіназолін-4-он	Гексан/ізопропанол 70/30	312	10,332
13	3-(2-хлорофеніл)-6-фтор-2-[2-(2-метилтіазол-4-іл)-вініл]-3Н-хіназолін-4-он	Гексан/ізопропанол 70/30	312	18,812
14	3-(2-хлорофеніл)-6-фтор-2-[2-(4-метилпіримідин-2-іл)-вініл]-3Н-хіназолін-4-он	Гексан/ізопропанол 85/15	332	16,611
15	3-(2-хлорофеніл)-6-фтор-2-[2-(4-метилпіримідин-2-іл)-вініл]-3Н-хіназолін-4-он	Гексан/ізопропанол 85/15	332	20,784

Сполука 1

3-(2-ХЛОРОФЕНІЛ)-2-[2-(6-ДІЕТИЛАМІНОМЕТИЛПІРИДИН-2-ІЛ)-ВІНІЛ]-6-ФТОР-3Н-ХІНАЗОЛІН-4-ОН

Метод А

6-фтор-2-метилхіноксалін-4-он

Розчин 12,95г (70,0мМоль) 2-нітро-5-фторбензоевої кислоти в 200мл льодяної оцтової кислоти і 20мл оцтового ангідриду оброблявся 0,625г 10% пададію на вуглєці і відновлювався при початковому тиску 54,5фт/кв дюйм. Поглинання водню завершувалося протягом двох годин. Катализатор видаляли шляхом фільтрації, а фільтрат підігрівали зі зворотним холодильником протягом двох годин, за які за допомогою ТШХ (тонкошарової хроматографії, англ. TLC) (1:1 гексан/етилацетат) було виявлено, що реакція заве-

ршена. Реакційну суміш випарювали до отримання напівкристаличної маси, яку подрібнювали в мінімальній кількості 2-пропанолу і перемішували на льодяній бані протягом однієї години. Кристаличну тверду речовину відділяли шляхом фільтрації, промивали мінімальною кількістю 2-пропанолу і висушували на повітрі таким чином отримавши 5,79г (46%) необхідного продукту реакції у вигляді твердої речовини коричневого кольору, з точкою плавлення (т.п.) 127,5-128,5°C.

Синтез 5-нітро-2-фторбензоевої кислоти описаний Slothouwer, J.H., Reel Trav. Chim. Pays-Bas 33 336 (1914).

Метод В

3-(2-хлорофеніл)-6-фтор-2-метил-4-(3Н)-хіназолін

Розчин 2,50г (14,0мМоль) 6-фтор-2-

метилхіноксалін-4-ону і 1,96г (15,4мМоль) 2-хлораніліну в приблизно 20мл льодяної оцтової кислоти підігрівали зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом шести годин. Більшість розчинника випарилась із охолодженої реакційної суміші і залишок перенесли в етанол і заморозили. Після знаходження протягом 6 днів у холодильнику, утворені кристали відфільтровували, промивали мінімальною кількістю холодного етанолу і висушували на повітрі таким чином отримавши 1,79г (44%) продукту реакції, т.п. 137-138°C

#### Метод С

6-(2-[3-(2-хлороФеніл)-6-фторо-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл-вініл]-пиридин-2-карбальдегід

Каталітичну кількість (приблизно 100мг) безводного цинку хлориду додавали до розчину, що містив 576мг (2,0мМоль) 3-(2-хлорофеніл)-6-фторо-2-метил-4(3Н)-хіназолінону і 270мг (2,0мМоль) 2,6-пиридиндикарбоксальдегду в 20-25мл діоксану і 1,0мл оцтового ангідриду. Реакційну суміш підігрівали зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 3 годин, допоки за допомогою ТШХ не виявили, що вихідні речовини витрачені. Охолоджену реакційну суміш переливали у воду і цю суміш екстрагували етилацетатом. Для отримання необхідного продукту реакції об'єднані екстракти висушували за допомогою насиченого водного розчину хлориду натрію і сульфату магнію, обробляли вуглєм, фільтрували і видаляли розчинник. Продукт переносили в суміш ефір/пентан в співвідношенні 2:1, кристали фільтрували таким чином отримавши 266мг продукту реакції, 33%, т.п. 247-248°C

Синтез пиридин-2,6-дикарбоксальдегду описаний Papandopoulos, et al, J Org Chem, 31, 615(1966)

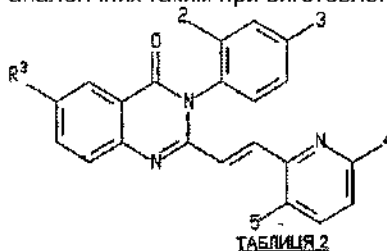
#### Метод D

3-(2-хлороФеніл)-2-[2-(6-діетиламінометилпиридин-2-іл)-вініл]-6-фторо-3Н-хіназолін-4-он

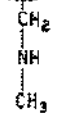
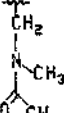
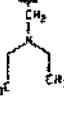

Розчин, що містить 65мг (0,16мМоль) 6-[2-[3-(2-хлорофеніл)-6-фторо-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл-вініл]-пиридин-2-карбальдегду в 10мл метиленхлориду, при кімнатній температурі і в атмосфері азоту оброблявся 3 краплями діетиламіну і 73мг (0,34мМоль) натрію триацетоксиборогідриду. Після перемішування протягом 2д, при кімнатній температурі, розчинник випарювали а залишок розподіляли між розведеною хлористоводневою кислотою та ефіром і перемішували протягом 30 хвилин. Ефірний шар відділяли, а водний шар ще раз екстрагували ефіром, ефірні екстракти відбраковували. Водний кислотний розчин доводили до pH=14 за допомогою 10% натрію гідроксиду (охолодження на льодяній бані), а потім двічі екстрагували ефіром. Об'єднані ефірні екстракти висушували за допомогою насиченого водного розчину хлориду натрію і сульфату магнію, розчинник випарювали. Після однієї спроби отримання мезилатної солі, вільну основу в етилацетаті повторно обробляли 7,5мг (0,66мМоль) maleinovoї кислоти, розчиненої в малій кількості етилацетату. Кристали одержували із кінцевих розчинів, які фільтрували і промивали етилацетатом, таким чином отримавши 22мг солі мономалеату, (24)%, т.п. 170,5-171,5°C



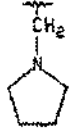
#### Сполуки 2-50

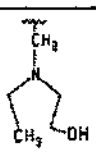
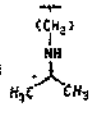
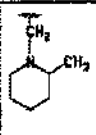
Сполуки 2-50 були виготовлені згідно методів, аналогічних таким при виготовленні сполуки 1

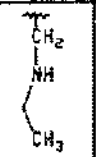
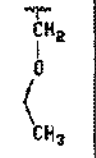



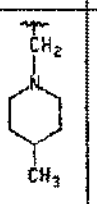
№ п/п	R <sup>3</sup>	2	3	4	5	ЯМР
2	F	Cl	H	H	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.84 (1H, s, J=15), 7.06 - 7.14 (1H, m), 7.19 - 7.61 (7H, m), 7.70 - 7.78 (1H, m), 7.84 - 7.89 (1H, m), 7.91 (1H, d, J=15), 8.42 (1H, m)
3	H	Br	H	H	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.8979 (1H, d, J=15), 7.21 - 7.82 (10H, m), 8.0179 (1H, d, J=15), 8.32 (1H, d, J=7), 8.48 (1H, d, J=5)
4	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.04 (3H, s), 6.79 (1H, d, J=15), 7.02 - 7.20 (3H, m), 7.24 - 7.38 (3H, m), 7.46 - 7.56 (1H, m), 7.64 (2H, s), 7.85 (1H, d, J=15), 8.16 (1H, m), 8.38 (1H, m)
№ п/п	R <sup>3</sup>	2	3	4	5	ЯМР
5	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H	(CDCl <sub>3</sub> , DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2.35 (3H, s), 6.78 (1H, d, J=15), 6.97 - 7.19 (3H, m), 7.41 - 7.58 (5H, m), 7.71 - 7.73 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=15), 8.21 (1H, d, J=7)
6	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.10 (3H, s), 2.43 (3H, s), 6.82 (1H, d, J=15), 7.01 - 7.08 (2H, m), 7.19 - 7.21 (1H, m), 7.39 - 7.51 (4H, m), 7.71 (2H, s), 7.86 (1H, d, J=15), 8.25 (1H, s)
7	F	Cl	H	H	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.14 - 3.42 (2H, m), 3.58 - 3.69 (1H, m), 3.80 - 3.82 (1H, m), 7.50 - 7.65 (4H, m), 7.72 - 7.84 (2H, m), 7.87 - 8.00 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=5), 8.32 (1H, t, J=6), 8.35 (1H, d, J=5)
8	F	Cl	H	CHO	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.05 (1H, d, J=15), 7.41 - 7.44 (1H, m), 7.49 - 7.57 (4H, m), 7.65 - 7.67 (1H, m), 7.81 - 7.85 (2H, m), 7.94 - 7.97 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=15), 8.05 - 8.14 (1H, m), 9.84 (1H, s)

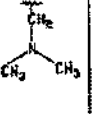
NR n/n	R <sup>1</sup>	2	3	4	5	NAME
9	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.67 (3H, s), 4.29 (2H, ABq, J=15, 23), 6.25 (2H, s (maleic acid)), 6.92 (1H, d, J=15), 7.23 - 7.26 (2H, m), 7.31 - 7.33 (1H, m), 7.42 - 7.44 (1H, m), 7.49 - 7.57 (3H, m), 7.63 - 7.65 (1H, m), 7.72 - 7.76 (1H, m), 7.82 - 7.84 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=15), 7.92 - 7.98 (1H, m)
10	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.03 (3H, s)*, 2.07 (3H, s)*, 2.86 (3H, s)*, 2.92 (3H, s)*, 4.44 (2H, ABq, J=15, 18)*, 4.52 (2H, ABq, J=15, 18)*, 6.91 - 6.96 (1H, m), 7.14 - 7.26 (2H, m), 7.39 - 7.42 (1H, m), 7.48 - 7.67 (5H, m), 7.75 - 7.83 (1H, m), 7.91 - 7.95 (2H, m) *. This compound appears as rotational isomers around the amide carbonyl causing doubling of the acetyl methyl, the N-methyl and the AB quartet of the methylene group. The relative populations at 22°C are about 55 : 35.
11	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.23 (6H, t, J=7), 3.01 (2H, broad s), 3.09 (2H, broad s), 4.22 (2H, s of d, J=14, 17), 6.26 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=15), 7.36-7.41 (3H, m), 7.47-7.56 (3H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 7.74-7.83 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=15); 7.95 (1H, m).
12	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.38 (6H, broad s), 3.03 Et2 (4H, broad s), 4.31 (2H, broad s), 6.97 (1H, d, J=15), 7.40 - 7.67 (6H, m), 7.80 - 7.94 (2H, m), 7.94 - 7.98 (1H, m), 8.26 (1H, broad s), 8.40 (1H, d, J=15).
13	F	Cl	H	CN	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.97 (1H, d, J=15), 7.38 7.41 (1H, m), 7.47 - 7.58 (5H, m), 7.65 - 7.67 (1H, m), 7.71 - 7.83 (2H, m), 7.90 - 7.96 (2H, m).

NR n/n	R <sup>1</sup>	2	3	4	5	NAME
14	H	F	H	H	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.05 (1H, d, J=13), 7.15 - 7.19 (1H, m), 7.29 - 7.36 (4H, m), 7.46 - 7.58 (3H, m), 7.79 - 7.82 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=18), 8.31 (1H, d, J=6), 8.50 (1H, m)
15	F	Br	H	H	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.87 (1H, d, J=13), 7.15 - 7.21 (1H, m), 7.29 - 7.32 (1H, m), 7.39 - 7.66 (5H, m), 7.79 - 7.84 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=6), 7.98 (1H, d, J=13), 8.50 (1H, m).
16	F	Cl	B	H	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.90 (1H, d, J=13), 7.17 - 7.34 (3H, m), 7.49 - 7.58 (1H, m), 7.62 - 7.72 (2H, m), 7.72 - 7.85 (2H, m), 7.91 - 7.94 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=15), 8.53 (1H, m).
17	H	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.35 (6H, broad t), 3.01 (4H, broad q), 4.30 (2H, broad s), 7.03 (1H, d, J=13), 7.56 - 7.71 (6H, m), 7.85 - 7.98 (3H, m), 8.32 (1H, d, J=6), 8.76 (1H, d, J=6), 8.94 (1H, d, J=13).
18	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90-8.00 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.26-7.68 (m, 5H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.30 (q, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.10 (t, 3H)
19	F	Cl	H	-CH <sub>2</sub> F	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90-8.00 (m, 2H), 7.80-7.86 (dd, 1H), 7.62-7.75 (m, 2H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.35-6.45 (d, 2H).
20	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.86-7.87 (dd, 1H), 7.66-7.68 (dd, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.46 (b, 4H), 1.72 (b, 4H).

No n/n	R <sup>1</sup>	2	3	4	5	PMF
21	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.80-7.96 (m, 2H), 7.78-7.82 (dd, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 2H), 6.89-6.92 (d, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.47-3.49 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.53 (q, 2H), 0.99 (t, 3H)
22	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.91-7.96 (m, 2H), 7.80-7.83 (dd, 1H), 7.71-7.78 (t, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 6.82-6.88 (d, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.25-4.28 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 1H), 1.30 (m, 6H)
23	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90-7.97 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.40-7.64 (m, 5H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.87-6.91 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.00-2.34 (m, 2H), 1.2-1.8 (m, 6H), 1.05 (d, 3H)

No n/n	R <sup>1</sup>	2	3	4	5	PMF
24	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.82-7.96 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.03 (b, 2H), 1.25 (t, 3H)
25	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.92-7.98 (m, 2H), 7.78-7.81 (dd, 1H), 7.6-7.65 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.60 (q, 2H), 1.23 (t, 3H)
26	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.70-7.90 (m, 4H), 7.30-7.70 (m, 5H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.38 (b, 2H), 5.80 (b, 2H), 4.38 (b, 2H), 3.90-4.30 (m, 4H)

No n/n	R <sup>1</sup>	2	3	4	5	PMF
27	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.88-7.97 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.40-7.62 (m, 5H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.82-6.88 (d, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.92 (d, 3H)
28	Br	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.43 (d, 1H), 7.95-8.00 (d, 1H), 7.84-7.87 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.43-7.52 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.01-7.09 (dd, 2H), 6.80-6.84 (d, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)
29	Br	CH <sub>3</sub>	H	H	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.30-8.42 (m, 2H), 7.88-7.94 (d, 1H), 7.78-8.1 (dd, 1H), 7.60-7.80 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.20-7.24 (d, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 6.80-6.84 (d, 1H), 2.08 (s, 3H)

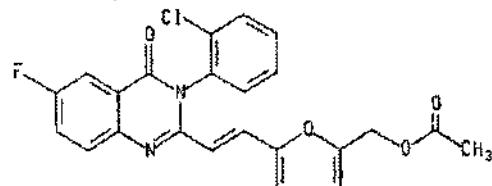
No n/n	R <sup>1</sup>	2	3	4	5	PMF
30	F	F	H	H	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.48 (d, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.45-7.70 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (d, 1H)
31	F	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.80-8.00 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)
32	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.50 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 2.50 (s, 3H)
33	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90-8.00 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.48-7.65 (m, 5H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)
34	F	F	H	CH <sub>3</sub>	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.80-8.00 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.45-7.80 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 2.45 (s, 3H)

No n/n	R <sup>1</sup>	2	3	4	5	ЯМР
36	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90-8.00(m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.45-7.65 (m, 5H), 7.38 (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), NMe <sub>2</sub> 6.65 (d, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.42 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 6H)
36	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90-8.00(m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.40-7.70 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 7.10(d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.58 (d, 2H)
37	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90-8.00(m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.42(m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)
38	F	Br	H	CHO	H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.35 (s, 1H), 7.90-8.07(m, 2H), 7.82 (m, 4H), 7.40-7.62 (m, 5H), 7.05 (dd, 1H)
39	F	Br	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90-8.00(m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.30-7.65 (m, 6H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.65(s, 2H), 2.52 (s, 4H), 1.04 (t, 6H)

No n/n	R <sup>1</sup>	2	3	4	5	ЯМР
40	H	Br	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.32 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.44-7.60 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.17(d, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.69(s, 2H), 2.57 (q, 4H), 1.04(t, 3H)
41	F	Br	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90-8.00(m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.38-7.48(m, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)
42	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90-8.00(m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.40 (s, 3H)

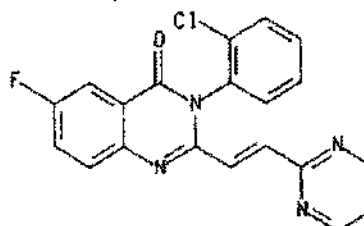
No n/n	R <sup>1</sup>	2	3	4	5	ЯМР
43	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90-8.00(m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.50-7.74 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.40(m, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.33-3.38 (q, 4H), 1.33-1.38 (t, 6H)
44		Br	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90-8.00(m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.40-7.70 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 7.07(d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.62 (d, 1H)
45	F	Cl	H		H	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.83-7.94(m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.70-7.74(m, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.41-7.56 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 6.85-6.89 (d, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.89 (d, 2H), 2.01 (s, 4H)

Сполука 46



ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (2.05 (3H, s), 4.95 (2H, s), 6.12 (1H, d, J=15), 6.40 (1H, s), 6.50 (1H, s), 7.35-7.37 (1H, m), 7.47-7.55 (3H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 7.72-7.75 (2H, m), 7.89 - 7.92 (1H, m)

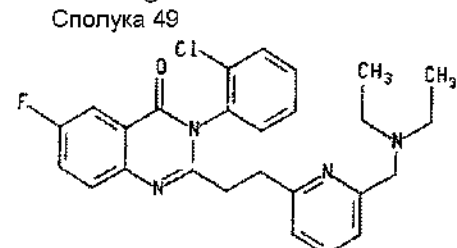
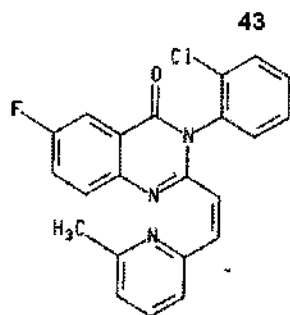
Сполука 47



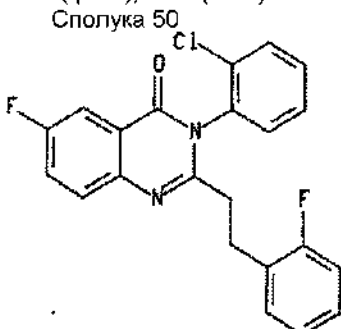
ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (7.10-7.12 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=15), 7.38-7.40 (1H, m), 7.48-7.55 (3H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 7.81-7.84 (1H, m), 7.92- 7.97 (2H, m), 8.64 (2H, s)

Сполука 48

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (7.98 (dd, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 6H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.00(d, 1H), 5.15 (d, 1H), 2.46 (s, 3H)



ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (7 90 (dd 1H) 7 70 (dd 1H), 7 60 (m 1H) 7 40-7 55 (m 4H), 7 20-7 35 (m 2H), 7 00 (d, 1H) 3 65 (s 2H) 3 25 (m 2H) 2 75 (m 2H), 2 55 (q 4H), 1 00 (t 6H)



ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2 92 (1H, m) 3 10 (2H, m), 3 42 (1H, m) 6 80-6 88 (1H, m) 6 99-7 06 (1H, m), 7 12-7 20 (2H, m) 7 34-7 42 (1H, m), 7 56-7 72 (4H, m) 7 88-7 96 (1H, m) 8 56 (1H, m)

Сполука 51  
6-фтор-2-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)-вініл]-3-(-2-метил-феніл)-3H-хіназолін-4-он

Безводний хлорид цинку (0,136г, 1,0мМоль) розплавляли в атмосфері азоту в круглодонній колбі на відкритому полум'ї. Реакційній колбі давали охолонути до температури навколишнього середовища, після чого додавали діоксан (10мл). До цієї суміші додавали 6-фтор-2-метил-3-(2-метил-феніл)-3H-хіназолін-4-он (0,134г, 0,5мМоль), оцтовий ангідрид (0,141мл, 1,5мМоль) і 2-метилтіазол-4-карбоксальдегід (0,191г, 1,5мМоль). Реакцію проводили з використанням зворотного холодильника протягом 3,5 годин, давши охолонути суміші за цей час до температури навколишнього середовища. Після охолодження її розводили водою. Отриману суміш повторно екстрагували хлороформом. Хлороформові екстракти об'єднували і отриманий хлороформовий шар промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і одержували темний залишок. Залишок розтирали в ефірі, фільтрували, висушували і отримували 0,04г (21%) 6-фтор-2-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)-вініл]-3-(2-метил-феніл)-3H-хіназолін-4-ону у вигляді твердої речовини жовту-

вато-коричневого кольору

Точка плавлення 211-212°C ЯМР  $\delta$  7 91 (dd J=3 8 3 Hz 1H) 7 87 (d J=15 Hz 1H), 7 75 (dd J=5 9 Hz 1H) 7 49 (dt J=3,9 Hz 1H) 7 42 (sym m 3H), 6 61 (d J=15 Hz, 1H), 2 60 (s 3H) 2 09 (s, 3H)

Сполука 52

3-(2-хлор-феніл)-6-фтор-2-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)-вініл]-3H-хіназолін-4-он

Безводний хлорид цинку (0,133г, 0,98мМоль) розплавляли в атмосфері азоту в круглодонній колбі на відкритому полум'ї. Реакційній колбі давали охолонути до температури навколишнього середовища, після чого додавали діоксан (7мл). До цієї суміші додавали 3-(2-хлор-феніл)-6-фтор-2-метил-3H-хіназолін-4-он (0,14г, 0,49мМоль), оцтовий ангідрид (0,138мл, 1,46мМоль) і 2-метилтіазол-4-карбоксальдегід (0,185г, 1,46мМоль в 4мл діоксану). Реакцію проводили з використанням зворотного холодильника протягом 4 годин, давши охолонути суміші за цей час до температури навколишнього середовища. Після охолодження її розводили водою. Отриману суміш повторно екстрагували хлороформом. Хлороформові екстракти об'єднували так, що утворився хлороформовий шар, який промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і отримували темний залишок. Залишок розтирали в ефірі, фільтрували, висушували і отримували 0,16г (57%) 3-(2-хлор-феніл)-6-фтор-2-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)-вініл]-3H-хіназолін-4-ону у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору

Точка плавлення 231-232°C ЯМР  $\delta$  7 87-7 84 (m, 2H) 7 80 (dd, J=4 8, 9 Hz, 1H) 7 63-7 61 (m, 1H), 7 52-7 47 (m 3H) 7 38-7 35 (m 1H) 7 20 (s, 1H) 6 60 (d, J=15 Hz, 1H), 2 60 (s 3H)

Аналіз розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{OS}$  С 60 45, Н 3 27, N 10 53 Знайдено С 59 68, Н 3 17 N 10 44

Сполука 53

2-[2-(2-диметиламінометил-тіазол-4-іл)-вініл]-6-фторо-3-(2-фтор-феніл)-3H-хіназолін-4-он

Безводний хлорид цинку (0,106г, 0,78мМоль) розплавляли в атмосфері азоту в круглодонній колбі на відкритому полум'ї. Реакційній колбі давали охолонути до температури навколишнього середовища, після чого додали діоксан (6мл). До цієї суміші додавали 6-фтор-3-(2-фтор-феніл)-2-метил-3H-хіназолін-4-он (0,108г, 0,39мМоль), оцтовий ангідрид (0,111мл, 1,18мМоль) і 2-диметиламінометилтіазол-4-карбоксальдегід (0,280г, 1,18мМоль в 4мл діоксану). Реакцію проводили з використанням зворотного холодильника протягом 4 днів, давши охолонути суміші за цей час до температури навколишнього середовища, після чого її розводили водою. Натрію карбонат додавали поки реакція суміші не ставала основою. Суміш повторно екстрагували хлороформом. Хлороформові екстракти об'єднували так, що утворився хлороформовий шар, який промивали водним розчином бісульфату, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і отримували темний залишок. Залишок розтирали в ефірі, фільтрували, висушували і отримували 0,051г (31%)

2-[2-(2-диметиламінометил-тіазол-4-іл)-вініл]-6-фторо-3-(2-фтор-феніл)-3Н-хіназолін-4-ону у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору

Точка плавлення 163-165°C, ЯМР δ 7 90 (dd, J=3, 8 5 Hz, 1H) 7 88 (d, J=15 Hz, 1H) 7 76 (dd, J=5, 9 Hz, 1H) 7 53 (m, 2H) 7 33 (m, 4H), 6 74 (d, J=15 Hz, 1H), 2 48 (br s, 5H), 1 58 (br s, 3H) Аналіз розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS 0 75 H<sub>2</sub>O C 60 34, H 4 46 N, 12 80 Знайдено C, 60 37, H, 4 38, N, 12 39

Сполука 54

3-(2-бром-феніл)-6-фтор-2-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)-вініл]-3Н-хіназолін-4-он

Безводний хлорид цинку (0,150г, 1,1мМоль) розплавляли в атмосфері азоту в круглдонній колбі на відкритому полум'ї. Реакційній колбі давали охолонути до температури навколишнього середовища, після чого додавали діоксан (5мл). До цієї суміші додавали 3-(2-бром-феніл)-6-фтор-2-метил-3Н-хіназолін-4-он (0,182г, 0,55мМоль), оцтовий ангдрид (0,158мл, 1,65мМоль) і 2-метилтіазол-4-карбоксальдегід (0,209г, 1,65мМоль в 3мл діоксану). Реакцію проводили з використанням зворотного холодильника протягом 3 годин, після чого суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища. Після охолодження її розводили водою. Отриману суміш повторно екстрагували хлороформом. Об'єднані хлороформові шари промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, концентрували і отримували темний залишок. Залишок розтирали в ефірі, фільтрували, висушували і отримували 0,116г (52%) 3-(2-бром-феніл)-6-фтор-2-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)-вініл]-3Н-хіназолін-4-ону у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору.

Точка плавлення 233-234°C, ЯМР δ 7 96-7 90 (m, 1H), 7 90 (d, J=15 Hz, 1H), 7 77-7 75 (m, 2H), 7 55-7 53 (m, 2H), 7 46-7 38 (m, 2H), 7 21 (s, 1H) 6 60 (d, J=15 Hz, 1H), 2 61 (s, 3H) Аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>BrFN<sub>3</sub>OS 0 5 H<sub>2</sub>O, C 53 22, H, 3 10, N, 9 31 Знайдено C 53 07, H, 2 93, N, 9 25

Сполука 55

3-(2-хлор-феніл)-2-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)-вініл]-3Н-хіназолін-4-он

Безводний хлорид цинку (0,136г, 1,0мМоль) розплавляли в атмосфері азоту в круглдонній колбі на відкритому полум'ї. Реакційній колбі давали охолонути до температури навколишнього середовища, після чого додавали діоксан (10мл). До цієї суміші додавали 3-(2-хлор-феніл)-2-метил-3Н-хіназолін-4-он (0,135г, 0,50мМоль), оцтовий ангдрид (0,141мл, 1,5мМоль) і 2-метилтіазол-4-карбоксальдегід (0,191г, 1,5мМоль). Реакцію проводили з використанням зворотного холодильника протягом 3 годин, після чого суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища. Після охолодження її розводили водою. Отриману суміш повторно екстрагували хлороформом. Об'єднані хлороформові шари промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і отримували тверду воскоподібну речовину жовту-

вато-коричневого кольору. Залишок розтирали в ефірі, фільтрували, висушували і отримували 0,139г (73%) 3-(2-хлор-феніл)-2-[2-(2-метил-тіазол-4-іл)-вініл]-3Н-хіназолін-4-ону у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору.

Точка плавлення 219-221°C, ЯМР δ 8 30 (d, J=7 8 Hz, 1H) 7 91 (d, J=15 Hz, 1H), 7 78 (m, 2H), 7 63 (m, 1H) 7 48 (m, 3H) 7 38 (m, 1H), 7 21 (s, 1H) 6 63 (d, J=15 Hz, 1H), 2 61 (s, 3H) Аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>OS 0 5 H<sub>2</sub>O C 61 85, H, 3 87, N, 10 82 Знайдено C, 61 83, H 3 75, N 10 55

Сполуки 56-68

Сполуки в Таблиці 1 були отримані по суті за тими ж методиками, які наведені в якості прикладів при отриманні Сполук 51-55

Nz n/t	R <sub>0</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	Фізичні дані
56	F	2-метилтіазол-4-іл	2-метилфеніл	т.п. 211-212°C ЯМР δ 7 91 (dd, J=3, 8 3 Гц, 1H), 7 87 (d, J=15 Гц, 1H), 7 75 (dd, J=5, 9 Гц, 1H), 7 48 (d, J=3, 9 Гц, 1H), 7 42 (sym m, 3H), 6 61 (d, J=15 Гц, 1H), 2 60 (s, 3H) 2 08 (s, 3H).
57	F	2-метилтіазол-4-іл	2-фторофеніл	т.п. 228-229°C ЯМР δ 7 91 (dd, J=3, 8 7 Гц, 1H), 7 87 (d, J=14 7 Гц, 1H), 7 75 (dd, J=5, 9 Гц, 1H), 7 51 (sym m, 2H), 7 33 (m, 3H), 7 21 (s, 1H), 6 73 (d, J=14 7 Гц, 1H), 2 61 (s, 3H).
58	Cl	2-метилтіазол-4-іл	2-метилфеніл	т.п. 195-196°C ЯМР δ 8 25 (t, J=1 4 Гц, 1H), 7 9 (d, J=16 Гц, 1H), 7 71 (s, 1H), 7 70 (s, 1H), 7 43 (sym m, 3H), 7 20 (m, 2H), 8 02 (d, J=15 Гц, 1H), 2 61 (s, 3H), 2 10 (s, 3H).
59	F	2-диметиламіно-метилтіазол-4-іл	2-хлорофеніл	т.п. 190-192°C ЯМР δ 7 91 (m, 1H), 7 89 (d, J=15 Гц, 1H), 7 77 (dd, J=5, 9 Гц, 1H), 7 62 (m, 1H), 7 50 (m, 3H), 7 37 (m, 2H), 6 50 (d, J=15 Гц, 1H), 3 76 (br s, 2H), 2 38 (br s, 6H).
60	F	2-метилтіазол-4-іл	2-хлорофеніл	т.п. 237°C ЯМР δ 7 90 (dd, J=3, 8 3 Гц, 1H), 7 78 (d, J=15 Гц, 1H), 7 74 (dd, J=4 8, 9 Гц, 1H), 7 62 (m, 2H) 7 50 (m, 3H), 7 36 (m, 1H), 6 44 (d, J=15 Гц, 1H), 2 38 (s, 3H). Елементний аналіз розраховано для C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 0 25 H <sub>2</sub> O C, 62 26, H, 3 50, N, 10 88 Знайдено C, 61 94, H, 3 46, N, 10 74.

№ п/п	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	Фізичні дані
61	F 2-метилтиазол-4-іл	2-фторофеніл	т п 232-233°C ЯМР δ 7 90 (dd, J = 3, 8 2 Гц, 1H), 7 81 (d, J = 16 Гц, 1 H), 7 77 (m, 1 H) 7 66 (s, 1H) 7 57 7 47 (m, 2 H), 7 37-7 24 (m, 3 H), 6 57 (d J = 16 Гц, 1 H), 2 38 (s, 3 H)
62	F тиазол-2-іл	2-хлорофеніл	т п 219-220°C ЯМР δ 8 13-8 08 (d, J = 15 Гц, 1H), 7 93 (dd, J = 3, 8 3 Гц, 1 H) 7 84-7 79 (m, 2 H), 7 67-7 64 (m, 1 H), 7 57-7 48 (m, 3 H) 7 40-7 35 (m, 2 H), 6 68 (d, J = 16 Гц, 1H) Елементний аналіз розраховано для C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClFN <sub>2</sub> OS C, 59 53, H 2 87, N, 10 97 Знайдено C, 59 33 H, 2 91, N, 10 91
63	F 4-метилтиазол-2-іл	2-хлорофеніл	т п 192-193°C ЯМР δ 8 05-8 01 (d, J = 15 Гц, 1H), 7 92 (dd, J = 3, 8 3 Гц, 1H), 7 78 (dd, J = 4 8, 9 Гц, 1H), 7 65-7 62 (m, 1H), 7 54-7 49 (m, 3H), 7 38-7 36 (m, 1H), 6 88 (s, 1H), 6 57 (d, J = 15 Гц, 1H), 2 40 (s, 3H)
64	F 4,5-диметилтиазол-2-іл	2-хлорофеніл	т п 218-220°C ЯМР δ 7 97 (d, J = 15 Гц, 1 H), 7 91 (dd, J = 3, 8 3 Гц, 1H), 7 75 (dd, J = 5, 9 Гц, 1H), 7 62 (m, 1 H) 7 50 (m, 3 H) 7 36 (m, 1 H), 7 42 (d J = 16 Гц, 1 H), 2 32 (s, 3 H), 2 28 (s, 3 H) Елементний аналіз розраховано для C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClFN <sub>2</sub> OS 0 5 H <sub>2</sub> O C, 58 63 H 3 83, N 9 98 Знайдено C 58 82, N 3 58, N, 9 60

65	F тиазол-2-іл	2-бромофеніл	т п 238°C ЯМР δ 8 10 (d, J = 15 Гц, 1 H), 7 94 (dd, J = 3 8 3 Гц, 1 H), 7 83-7 78 (m, 3 H) 7 58-7 34 (m, 5 H), 6 66 (d, J = 15 Гц, 1 H) Елементний аналіз розраховано для C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> BrFN <sub>2</sub> OS C, 53 26, H, 2 57, N, 9 82 Знайдено C, 53 08, H, 2 37 N 9 76
66	F 4-метилтиазол-2-іл	2-бромофеніл	т п 205°C ЯМР δ 8 03 (d J = 15 Гц, 1 H), 7 92 (dd, J = 2 5, 8 Гц, 1 H), 7 81 7 75 (m, 2 H), 7 56-7 46 (m, 2 H), 7 43 (t, J = 7 7 Гц, 1 H), 7 37 (d, J = 7 6 Гц, 1 H) 6 57 (s, 1 H) 6 54 (d J = 15 Гц, 1 H) 2 40 (s, 3 H) Елементний аналіз розраховано для C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> BrFN <sub>2</sub> OS C 54 49 H 3 18 N, 9 46 Знайдено C 54 05 H 2 70 N, 9 63
67	F 4-метилтиазол-2-іл	2-метилфеніл	т п 198-199°C ЯМР δ 8 02 (d J = 15 Гц, 1 H) 7 92 (dd, J = 3 8 5 Гц, 1 H) 7 77 (dd, J = 5 9 Гц, 1 H) 7 63-7 23 (m, 4 H), 7 17 (d J = 7 5 Гц, 1 H) 6 66 (s, 1 H), 6 56 (d J = 15 Гц, 1 H) 2 40 (s, 3 H) 2 08 (s, 3 H)
68	F 4-метилтиазол-2-іл	2-фторофеніл	т п 219°C ЯМР δ 8 02 (d, J = 15 Гц, 1 H), 7 91 (dd, J = 3, 8 3 Гц, 1 H), 7 77 (dd, J = 5, 9 Гц, 1 H), 7 54-7 48 (m, 2 H), 7 37-7 30 (m, 4 H), 6 89 (s, 1 H), 6 70 (d, J = 16 Гц, 1 H), 2 40 (s, 3 H)

Сполука 69  
2-ДИМЕТИЛАМІНОМЕТИЛТІАЗОЛ-4-КАРБОКСАЛЬДЕГІД

До суспензії гідрохлориду 2-диметиламінопроацетаміду (7,7г, 50мМоль) в етанолі (100мл) додавали етилбромопіруват (6,3мл) Суміш протягом 6 годин витримували зі зворотним охолодженням, після чого охолоджували до кімнатної температури. Потім додавали ще етилбромопірувату (3,2мл до загальної кількості 75мМоль)



і реакцію ще 2,5 години проводили зі зворотним холодильником. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок розділяли між водою і етилацетатом і доводили до pH=10 додаванням сухого карбонату калію. Фази розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і отримували маслянисту речовину бурштинового кольору. Цю маслянисту речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (120г). Елюцію здійснювали наступним чином: спочатку сумішшю 2% метанолу у хлороформі, 200мл, потім сумішшю 10% метанолу у хлороформі, 75мл, в результаті промивки нічого не отримували, 750мл, отримували 10,7г (100%) етил-2-диметиламінометилпіазол-4-карбоксилату у вигляді прозорої маслянистої речовини жовтого кольору, яка мала наступні характеристики: ЯМР  $\delta$  8.07 (d, J=1.4 Гц, 1H), 4.32 (q, J=7 Гц, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.31 (t, J=7 Гц, 3H). Речовина була придатна до використання без подальшої очистки.

До суміші алюмогідриду літію (4,5г, 119мМоль) із охолодженням на льоді тетрагідрофураном (100мл) по краплях протягом 40 хвилин додавали етил-2-диметиламінометилпіазол-4-карбоксилат (8,5г, 39,7мМоль в 40мл тетрагідрофурану), підтримуючи внутрішню температуру суміші на рівні 5-10°C. При температурі в цих межах суміш перемішували протягом 90 хвилин. Суміш ретельно гасили насиченим водним розчином амонію хлориду (30мл). Отриману сіру суспензію перемішували протягом 15 хвилин і фільтрували через целіт. Фільтр ретельно промивали етилацетатом. Фільтрат промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і висушували над сульфатом натрію. Концентрування цього органічного розчину давало 4,2г (62%) 2-диметиламінометил-4-гідроксиметилпіазолу у вигляді маслянистої речовини бурштинового кольору, з ЯМР  $\delta$  7.12 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.50 (br s, 1H), 2.32 (s, 6H). Речовина була придатна до використання без подальшої очистки.

Розчин 2-диметиламінометил-4-гідроксиметилпіазолу (4,2г, 27,3мМоль) в метиленхлориді (200мл) обробляли реагентом Десса-Мартіна (Dess-Martin reagent) (14,5г, 34,1мМоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Потім додавали додаткову кількість реагенту Десса-Мартіна (2,9г) і перемішували суміш ще протягом 4 годин. Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину натрію тіосульфату (100мл) і значення pH отриманої суміші доводили до 10 додаванням сухого карбонату калію. Двофазну суміш фільтрували. Фази відділяли від фільтрату і водний шар екстрагували метиленхлоридом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію і концентрували, отримавши таким чином жовту суху речовину. Цю речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (50x130мм), здійснюючи елюцію спершу хлороформом (200мл), а потім 2% метанол/хлороформом і

збираючи фракції об'ємом 25мл. Фракції 51-80 об'єднали і концентрували, отримавши 2,9г маслянистої мопочкоподібної речовини жовтого кольору. Цю маслянисту речовину розтирали з 50% ефірним хлороформом і видаляли тверді частки за допомогою фільтрації. Фільтрат концентрували і отримували 2,6г (62%) 2-диметиламінометилпіазол-4-карбоксальдегду у вигляді жовтої маслянистої речовини.

ЯМР  $\delta$  9.95 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.36 (s, 6H). Продукт використовували без подальшого очищення.

Сполука 70

2-МЕТИЛОКСАЗОЛ-4-КАРБОКСАЛЬДЕГД

Етил 2-метилоксазолін-4-карбоксилат готували згідно з опублікованими методиками (Heterocycles 1976, 4,1688).

До розчину кімнатної температури етил 2-метилоксазолін-4-карбоксилату (6,28г, 40мМоль) в бензені (300мл) додавали бромід міді (I) (6,31, 44мМоль), а потім-ацетат міді (II) (7,99г, 44мМоль). До цієї суміші протягом 15 хвилин по краплях додавали третбутилу пербензоат (11,4г, 60мМоль) і реакційну суміш злегка підігрівали. Суміш чорного кольору витримували зі зворотним холодильником протягом 24 годин, охолоджували до температури навколишнього середовища і фільтрували через целітовий фільтр (спіскували ефіром). Фільтрат промивали водним розчином амонію хлориду, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, потім висушували над сульфатом натрію і концентрували. Залишок жовтувато-коричневого кольору очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (80г), здійснюючи елюцію 40% сумішшю етилацетату в гексані. Після прогону об'ємом 100мл збирали фракції об'ємом по 20мл. Фракції 11-22 об'єднували і концентрували, отримавши 4,27г (69%) етил 2-метилоксазол-4-карбоксилату у вигляді жовтої маслянистої речовини з наступними характеристиками: ЯМР  $\delta$  8.04 (s, 1H), 4.32 (q, J=7Гц, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (t, J=7Гц, 3H). Цей продукт використовували без подальшого очищення.

Розчин етил 2-метилоксазол-4-карбоксилату (0,31г, 2,0мМоль) в тетрагідрофурані (5мл) охолоджували до -65°C і протягом 15 хвилин по краплях додавали дізобутилкаліюміді пдрід (4,1мл 1н розчину в толуені, 4,1мМоль). Розчину давали прогрітись до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 5°C і ретельно гасили додаванням метанолу (2мл). Після повернення реакційної суміші до температури навколишнього середовища додавали воду (0,18мл), а після неї натрію фторид (1,68 г). Цю суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім висушували сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували і азеотропували хлороформом, отримавши 0,215г (96%) 4-гідроксиметил-2-метилоксазолу у вигляді маслянистої речовини блідого кольору з наступними характеристиками: ЯМР  $\delta$  7.45 (s, 1H), 4.52 (d, J=6Гц, 2H), 3.41 (br s, 1H), 2.42 (s, 3H).

Розчин 4-гідроксиметил-2-метилоксазолу (0,79г, 6,99мМоль) в метиленхлориді (25мл) обробляли реагентом Десса-Мартіна (8,9г, 20,97мМоль) і перемішували протягом 24 годин.

Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину натрію тiosульфату і перемішували протягом 30 хвилин. Суміш фільтрували. Фільтрат повторно екстрагували метиленхлоридом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату (двічі), водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію і концентрували до отримання щільної маслянистої речовини. Цей залишок розтирали з ефіром і фільтрували. Фільтрат концентрували і отримували 0,541 г (69 %) 2-метилоксазол-4-карбоксальдегду у вигляді світло-жовтої твердої речовини з наступними характеристиками ЯМР  $\delta$  9.88 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 2.52 (s, 3H).

Сполуки 71-87

Приготування сполук 71-87 проводилось за методиками, аналогічними з тими, що використовувались при приготуванні Сполуки 1

ТАБЛИЦЯ 3

№ пп	Назва згідно з ІУПАК	Дані ЯМР
71	3-(2-Хлор-феніл)-2-[2-(6-дифторметил-пиридин-2-іл)-виніл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 6.41 (1H, t, J=4.5), 6.92 (1H, d, J=1.5), 7.37 - 7.40 (2H, m), 7.43 - 7.56 (4H, m), 7.60 - 7.66 (1H, m), 7.73 - 7.82 (2H, m), 7.90 - 7.98 (2H, m)
72	3-(2-Хлор-феніл)-6-фтор-2-[2-(6-метокси-пиридин-2-іл)-виніл]-3Н-хіназолін-4-он	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 3.50 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=1.2), 6.76 (1H, d, J=1.2), 6.88 (1H, d, J=1.5), 7.30 - 7.48 (4H, m), 7.51 - 7.55 (1H, m)
73	2-[2-[3-(2-Хлор-феніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-виніл]-6-метил-нікотинонитрил	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 2.48 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=1.0), 7.23-7.25 (1H, m), 7.38 - 7.42 (1H, m), 7.46 - 7.64 (4H, m), 7.76 (1H, d, J=1.0)
74	3-(2-Хлор-феніл)-2-[2-(6-діетиламмоно метил-пиридин-2-іл)-виніл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.23 (6H, t, J=7), 3.01 (2H, broad s), 3.09 (2H, broad s), 4.22 (2H, d of d, J=1.4, 17), 6.26 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=1.5), 7.36-7.41 (3H, m), 7.47-7.56 (3H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 7.74-7.83 (2H, m)

75	3-(2-Хлор-феніл)-2-[2-(6-етиламмоно метил-пиридин-2-іл)-виніл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.28 (3H, t, J=8), 2.72 (3H, s), 3.08 (2H, broad s), 4.35 (2H, broad s), 7.12 - 7.21 (1H, m), 7.32 - 7.38 (1H, m), 7.44 - 7.68 (4H, m)
76	2-[2-[3-(2-Хлор-феніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-виніл]-6-метил-нікотинонитрил	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 2.44 (3H, s), 2.70 - 2.91 (2H, m), 3.10 - 3.44 (2H, m), 7.09 - 7.12 (1H, m), 7.55 - 7.77 (6H, m)
77	3-(2-Хлор-феніл)-6-фтор-2-[2-(4-пиримидин-2-іл-етил)-3Н-хіназолін-4-он	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 2.80 - 2.98 (2H, m), 3.36 - 3.60 (2H, m), 7.02 - 7.08 (1H, m), 7.35 - 7.48 (4H, m), 7.56 - 7.63 (2H, m), 7.84 - 7.88 (1H, m)
78	3-(2-Хлор-феніл)-6-фтор-2-[2-(4-метил-пиримидин-2-іл)-виніл]-3Н-хіназолін-4-он	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 2.45 (3H, s), 6.94 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=1.5), 7.37 - 7.40 (1H, m), 7.42 - 7.57 (3H, m), 7.59 - 7.62 (1H, m), 7.76 - 7.80 (1H, m)
79	3-(2-Хлор-феніл)-2-[2-(4,6-д्वіетил-пиримидин-2-іл)-виніл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 2.40 (6H, s), 6.82 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=1.5), 7.37 - 7.41 (1H, m), 7.48 - 7.64 (4H, m), 7.60 - 7.64 (1H, m), 7.76 - 7.80 (1H, m)
80	2-[2-[3-(2-Хлор-феніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл]-виніл]-6-азотинонитрил	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.18 - 7.29 (3H, m), 7.37 - 7.40 (1H, m), 7.44 - 7.64 (4H, m), 7.82 - 7.97 (3H, m)
81	3-(2-Хлор-феніл)-6-фтор-2-[2-(5-(ізопропіламино-метил)-пиридин-2-іл)-етил]-3Н-хіназолін-4-он	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.01 (6H, d, J=7), 2.70 - 2.82 (2H, m), 3.11 - 3.28 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.98 (2H, m), 7.24 - 7.30 (1H, m), 7.38 - 7.50 (4H, m), 7.55 - 7.60 (1H, m)
82	3-(2-Хлор-феніл)-6-фтор-2-[2-(2-[(3-метил-бутиламино) метил]-пиридин-2-іл)-етил]-3Н-хіназолін-4-он	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 0.86 (6H, d, J=1.2), 1.44 - 1.64 (4H, m), 2.74 - 2.82 (4H, m), 3.12 - 3.29 (2H, m), 3.96 (2H, s), 7.08 - 7.14 (2H, m), 7.29 - 7.34 (2H, m)

№ пп	Назва згідно з ІUPAC	Дані ЯМР
83	2-[2-[3-(2-Хлор-феніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідроквіназолін-2-іл]-етил]-нікотинотрип	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.45 - 3.60 (2H, m), 4.07 - 4.17 (2H, m), 6.82 - 7.50 (5H, m), 7.60 - 7.65 (1H, m), 7.71 - 7.77 (1H, m), 7.83 - 7.93 (2H, m).
84	2-[2-[6-Хлор-4-оксо-3-о-толил-3,4-дигідроквіназолін-2-іл)-виніл]-бензонтрип	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.14 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=15), 7.15 - 7.54 (6H, m), 7.82 - 7.85 (4H, m).
85	3-(2-Хлор-феніл)-2-[2-(5-діетиламіно метил-2-фтор-феніл)-виніл]-6-фтор-3Н-хіназолін-4-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.00 (6H, t, J=10), 2.50 (4H, q, J=10), 3.52 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=15), 6.88 - 6.96 (1H, m), 7.20 - 7.65 (9H, m), 7.78 - 7.83 (1H, m).
86	2-[2-[3-(2-Хлор-феніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідроквіназолін-2-іл)-виніл]-4-метил-бензонтрип	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.32 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=15), 7.12 - 7.28 (3H, m), 7.35 - 7.43 (1H, m), 7.48 - 7.59 (4H, m), 7.63 - 7.70 (1H, m).
87	2-[2-[3-(2-Хлор-4-фтор-феніл)-6-фтор-4-оксо-3,4-дигідроквіназолін-2-іл)-виніл]-нікотинотрип	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.10 (1H, d, J=10), 7.15 - 7.35 (7H, m), 7.50 - 7.60 (1H, m), 7.78 - 7.99 (8H, m), 8.27 (1H, d, J=15).

#### Сполука 86

3-(2-хлороФеніл)-6-фторо-2-(2-пиридин-2-іл-етил)-3Н-хіназолін-4-онгідрохлорид

Розчин 1,00 граму (2,65мМоль) 3-(2-хлорофеніл)-6-фторо-2-(2-пиридин-2-іл-виніл)-3Н-хіназолін-4-ону в приблизно 100мл етилацетату обробляли 0,5 грамами 10% Pd/C і отриману суміш гідрогенували при тисковій водню приблизно 20мм рт.ст протягом двох годин, за які поглинання водню припинялось. Катализатор відфільтровували з використанням прискорювача фільтрування, а етилацетат видаляли шляхом випарювання. Залишок розчиняли в діетиловому ефірі і обробляли надлишком розчину газоподібного HCl в діетиловому ефірі. Продукт реакції негайно випадав в осад і його залишали при постійному перемішуванні на 3 години, за які він відділявся шляхом фільтрації і висушувався в струміні сухого азоту. Вихід реакції становив 1,15г (100%) 3-(2-хлорофеніл)-6-фторо-2-(2-пиридин-2-іл-етил)-3Н-хіназолін-4-ону гідрохлориду у вигляді аморфної сухої речовини білого кольору.

#### Сполука 89

6-діетиламінометил-пиридин-2-карбальдегід

Суспензія 1500г 2,6-дибромопіридину (6,33 моль, 1,0екв, мол. маса 236,9) в 12л (8об.) сухого

IPE витримувалась в атмосфері азоту протягом ночі в круглодонній посудині об'ємом 22л. Потім суспензію охолоджували до -60°C і, підтримуючи температуру на цьому рівні, по краплях через лійку додавали 2532мл n-BuLi (6,33мМоль, 2,5М в гексанах, 1,0екв). Після цього реакційну суспензію перемішували протягом 30 хвилин (Суспензія поступово ставала дрібною). Тонко-шарова хроматографія (ТШХ) (гексан/метиленхлорид у співвідношенні 50/50) аліквоти, погашеної в метанолі, виявила лише слідові кількості вихідних речовин.

Потім через лійку по краплях додавали діетилоформамід (775мл, 6,96мМоль, 1,1екв, мол. маса 101,15, d=0.908) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру на рівні приблизно -60°C. Після перемішування протягом 30 хвилин суміш прогрівали до -10°C.

В посудину об'ємом 50л вносили 3л сухого ТГФ (2об.) і 1313мл діетиламіну (12,7моль, 2,0екв, мол. маса 73,14, d=0.707). Реакційну суміш із посудини об'ємом 22л переносили спочатку в ковші, а потім в посудину об'ємом 50л. В цей момент додавали 1475г натрію триацетоксиборогидриду (6,96моль, 1,1екв, мол. маса 211,94). Після прогрівання до кімнатної температури, по краплях додавали 725мл льодової оцтової кислоти (12,7моль, 2,0екв, мол. маса 60, d=1,05). Подальший моніторинг реакції здійснювали за допомогою ТШХ (метиленхлорид/метанол у співвідношенні 95/5) з метою виявлення відсутності вихідних речовин.

Реакційну суспензію гасили додаванням в реактор об'ємом 50л 1л розчину натрію гідроксиду (10об.). Остерігатись виділення газу. Кінцева рН знаходилась біля 10,5. Дві фази перемішували протягом 60 хвилин і потім залишали для розділення. Органічний шар тричі промивали за допомогою 1,5л води. Леткі речовини конденсували у вакуумі і отримували маслянисту речовину, яка після витримання у вакуумі протягом ночі дала 1,430г сполуки, вказаної у заголовку (93% теоретично розрахованої кількості, неочищена). Ця речовина була достатньо чистою для перенесення в наступний етап без очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (250МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.48 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.53 (q, J=7.2Гц, 4H), 1.00 (t, J=7.2Гц, 6H) MS (M+)<sup>+</sup>=243

Продукт попереднього етапу (1,430г, мол. маса 243,15, 5,88 моль, 1,0екв) розчиняли в 0,5л сухого IPE і переносили в лійку. Додаткові 12л (8об.) IPE вносили в реактор об'ємом 22л. Систему протягом ночі продували азотом.

Реактор об'ємом 22л охолоджували до -78°C і через канюлю додавали 2470мл n-BuLi (2.5М, 6,17моль, 1,05екв) при температурі нижче -60°C. Розчин CP-457445 додавали по краплях так, щоб підтримувати температуру нижче -60°C, і перемішували ще 30 хвилин. ТШХ аліквоти, погашеної в метанолі, виявила що вихідні речовини прореагували.

478мл безводного ДМФА (мол. маса 73,14, d=0,944, 6,17 моль, 1,05екв) додавали з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру близько -80°C розчину давали прогрітись до -20°C. В цей момент реакцію гасили в реакторі об'ємом 50л наступним чином. Реакційний розчин повільно

наливали на 980мл (12н, 11,8 моль, 2,0екв) концентрованої HCl, розведеної до 7,5л (5об) Шари розділяли і водний шар двічі екстрагували за допомогою 7,5л (5об) етилацетату Кінцева рН становила приблизно 10,5 Об'єднані органічні шари фільтрували для видалення часток і концентрували у вакуумі

Неочищену маслянисту речовину обробляли 917г натрію бісульфату (мол маса 104, 8,8моль, 1,5екв) в 15л (10об) води і 1,5л (1об) ІРЕ Двофазну суміш перемішували протягом 1 години (рН близько 6,5) Суміш обробляли 985г натрію бікарбонату (мол маса 84, 11,8моль, 2,0екв) для отримання рН близько 8,0 Остерігатись виділення газу! Суміш розводили 7,5л (5об) етилацетату і шари розділяли Після цього ще двічі додатково промивали за допомогою 7,5л етилацетату

Водний шар, що містив залишки аддукту бісульфату обробляли 7,5л (5об) етилацетату, з наступною обробкою 412г (мол маса 40, 10,3моль, 1,75екв) натрію гідроксиду, розчиненого в 1,5л води При необхідності рН доводили до 11 Органічний шар розділяли і водний шар ще двічі екстрагували 7,5л (5об) етилацетату Леткі речовини конденсували у вакуумі і отримували 904г (80% теоретично розрахованої кількості) сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді маслянистої речовини Ця речовина була достатньо чистою для перенесення прямо в наступний етап

$^1\text{H}$  ЯМР (250мгц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10 02 (s, 1H), 7 89-7 84 (m, 3H), 3 78 (s, 2H), 2 58 (q, J=7 2Гц, 4H), 1 03 (t, J=7 2Гц, 6H) MS (M+1) $^+$ =193