



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82519 (13) C2

(51) МПК

A61P 31/22 (2006.01)

C07D 239/84 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ДИГІДРОХІНАЗОЛІНИ, ЯКІ МАЮТЬ АНТИВІРУСНІ ВЛАСТИВОСТІ

1

(21) а200511418

(22) 17.04.2004

(24) 25.04.2008

(86) РСТ/ЕР2004/004103, 17.04.2004

(31) 103 19 612.9

(32) 02.05.2003

(33) DE

(46) 25.04.2008, Бюл.№ 8, 2008 р.

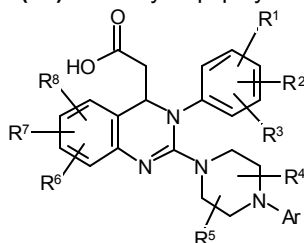
(72) ВУНБЕРГ ТОБІАС, БАУМАЙСТЕР ЮДІТ,  
БЕТЦ УЛЬРІХ, ЕСКЕ МАРІО, ЛАМПЕ ТОМАС, НІ-  
КОЛІК СУЗАННЕ, РЕСФШЛҒЕР ЮРГЕН, ШОЕ-  
ЛООП РУДОЛЬФ, ЗЮССМАЕР ФРАНК, ЦІММЕР-  
МАНН ХОЛЬГЕР, ГРОССЕР РОЛЬФ, ХЕННІНГЕР  
КЕРСТІН, ХЬЮЛЕТТ ГАЙ, GB/DE, КЕЛЬДЕНІХ  
ЙОРГ, ЛАНГ ДІТЕР, НЕЛЛЬ ПЕТЕР

(73) АЙКУРІС ГМБХ УНД КО. КГ

(56) EP 1201765 A

Martinez, ANA et al: "Benzothiadiazine dioxide human  
cytomegalovirus inhibitors: Synthesis and antiviral  
evaluation of main heterocycle modified derivatives"  
ANTIVIRAL CHEMISTRY & CHEMOTHERAPY,  
14(2), 107-114 CODEN: ACCHEH; ISSN: 0956-3202,  
2003 XP009033652 figure 5GRIBAUDO, G. et al: "The anticytomegaloviral activity  
of raltitrexed is abrogated in quiescent mouse  
fibroblasts that overexpress thymidylate synthase"  
VIRUS RESEARCH, 73(1), 57-65 CODEN: VIREDF;  
ISSN: 0168-1702, 2001, XP002288380

(57) 1. Сполука формули:



(I),

в якій

Ar означає арил, де арил може бути заміщений 1-3 замісниками, причому замісники незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає алкіл, алкокси, форміл, карбоксил, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, трифторметил, галоген, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, амінокарбоніл та нітро, в якій алкіл може бути заміщений 1-3 замісниками, причому замісники незалежно один від одного ви-

2

брані із групи, яка включає галоген, аміно, алкіламіно, гідрокси та арил,

або два із замісників арилу разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 1,3-діоксолан, циклопентанове кільце або циклогексанове кільце, а, в разі необхідності, наявний третій замісник незалежно від двох попередніх вибирають із згаданої групи,

R<sup>1</sup> означає водень, аміно, алкіл, алкокси, алкіламіно, алкілтіо, ціано, галоген, нітро або трифторметил,R<sup>2</sup> означає водень, алкіл, алкокси, алкілтіо, ціано, галоген, нітро або трифторметил,R<sup>3</sup> означає водень, алкіл, алкокси, алкіламіно, алкілтіо, ціано, галоген, нітро, трифторметил, алкілсульфоніл або алкіламіносальфоніл

або

один із залишків R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> означає водень, алкіл, алкокси, ціано, галоген, нітро або трифторметил, а інші два залишки разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 1,3-діоксолан, циклопентанове або циклогексанове кільце,R<sup>4</sup> означає водень або алкіл,R<sup>5</sup> означає водень або алкіл,

або

залишки R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> у піперазиновому кільці приєднані до чітко протилежних атомів вуглецю та утворюють метиленовий місток, в разі необхідності, заміщений 1-2 метиловими групами,R<sup>6</sup> означає алкіл, алкокси, алкілтіо, форміл, карбоксил, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, трифторметил, галоген, ціано, гідрокси або нітро,R<sup>7</sup> означає водень, алкіл, алкокси, алкілтіо, форміл, карбоксил, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, трифторметил, галоген, ціано, гідрокси або нітро таR<sup>8</sup> означає водень, алкіл, алкокси, алкілтіо, форміл, карбоксил, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, трифторметил, галоген, ціано, гідрокси або нітро, та їх солі, їх сольвати та сольвати їх солей.2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, щоAr означає феніл, де феніл може бути заміщений 1-3 замісниками, причому замісники незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл, трифторме-

(13) C2

(11) 82519

(19) UA

тил, фтор, хлор, бром, ціано, гідрокси, аміно, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіно та нітро, або два із замісників фенілу разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 1,3-діоксолан та, в разі необхідності, наявний третій замісник незалежно вибраний із вказаної групи, R<sup>1</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілтіо, фтор або хлор, R<sup>2</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілтіо, фтор або хлор, R<sup>3</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, ціано, фтор, хлор, нітро, трифторметил або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілсульфоніл, або

один із залишків R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> означають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, ціано, галоген, нітро або трифторметил, а інші обидва залишки разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопентанове або циклогексанове кільце, R<sup>4</sup> означає водень або метил, R<sup>5</sup> означає водень, R<sup>6</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, карбоксил, амінокарбоніл, трифторметил, фтор, хлор, ціано, гідрокси або нітро, R<sup>7</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, фтор, хлор, ціано або гідрокси

та R<sup>8</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, фтор, хлор, ціано або гідрокси.

3. Сполука за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що

Ar означає феніл, в якому феніл може бути заміщений 1 або 2 замісниками, причому замісники незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає метил, метокси, фтор та хлор,

R<sup>1</sup> означає водень, метил, метокси, метилтіо, фтор або хлор,

R<sup>2</sup> означає водень,

R<sup>3</sup> означає метил, ізопропіл, трет-бутил, ціано, фтор, хлор, нітро або трифторметил,

R<sup>4</sup> означає водень,

R<sup>5</sup> означає водень,

R<sup>6</sup> означає амінокарбоніл, фтор, хлор, ціано або гідрокси,

R<sup>7</sup> означає водень

та

R<sup>8</sup> означає водень, фтор або хлор.

4. Сполука за одним із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що R<sup>1</sup> означає водень, метил, метокси або фтор.

5. Сполука за одним із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що R<sup>1</sup> означає метокси.

6. Сполука за одним із пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що R<sup>1</sup> знаходиться у орто-положенні відносно місця приєднання фенільного кільця.

7. Сполука за одним із пп. 1, 2 та 4-6, яка **відрізняється** тим, що R<sup>2</sup> означає водень.

8. Сполука за одним із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3</sup> означає трифторметил, хлор, метил, ізопропіл або трет-бутил.

9. Сполука за одним із пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3</sup> означає трифторметил, хлор або метил.

10. Сполука за одним із пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що R<sup>1</sup> знаходиться у орто-положенні відносно місця приєднання фенільного кільця, а R<sup>3</sup> знаходиться у протилежному R<sup>1</sup> мета-положенні відносно місця приєднання фенільного кільця.

11. Сполука за одним із пп. 1, 2 та 4-10, яка **відрізняється** тим, що R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> означають водень.

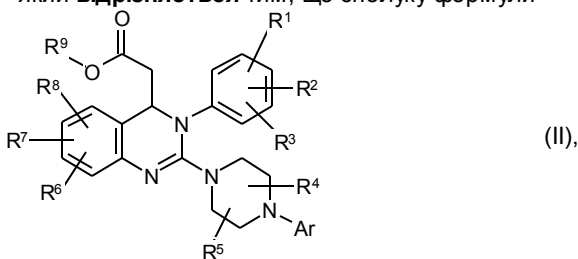
12. Сполука за одним із пп. 1-11, яка **відрізняється** тим, що R<sup>6</sup> означає фтор.

13. Сполука за одним із пп. 1, 2 та 4-12, яка **відрізняється** тим, що R<sup>7</sup> означає водень.

14. Сполука за одним із пп. 1, 2 та 4-13, яка **відрізняється** тим, що R<sup>8</sup> означає водень, метил або фтор.

15. Сполука за одним із пп. 1, 2 та 4-14, яка **відрізняється** тим, що Ar означає феніл, де феніл може бути заміщений 1-2 замісниками, причому замісники незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає метил, метокси, фтор та хлор.

16. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку формули



в якій

Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> мають вказані в п. 1 значення та

R<sup>9</sup> означає алкіл, переважно метил або етил або трет-бутил, піддають взаємодії з основою або кислотою.

17. Сполука за одним із пп. 1-15 для лікування та/або профілактики захворювань.

18. Лікарський засіб, який містить сполуку за одним із пп. 1-15 у комбінації із однією інертною нетоксичною фармацевтично придатною допоміжною речовиною.

19. Застосування сполуки за одним із пп. 1-15 для одержання лікарського засобу для лікування та/або профілактики вірусних інфекцій.

20. Застосування за п. 19, яке **відрізняється** тим, що вірусною інфекцією є інфекція, викликана цитомегаловірусом людини (ЛЦМВ) або іншим представником групи Herpes viridae.

21. Лікарський засіб за п. 18 для лікування та/або профілактики вірусних інфекцій.

22. Спосіб боротьби з вірусними інфекціями у людей та тварин шляхом введення антивірусно ефективною кількістю сполуки за одним із пп. 1-15 або лікарського засобу за п. 18.

Винахід стосується заміщених дигідрохіназолінів та способу їх одержання, а також їх застосування для одержання лікарських засобів для ліку-

вання та/або профілактики захворювань, зокрема для застосування як антивірусні засоби, зокрема проти цитомегаловірусів.

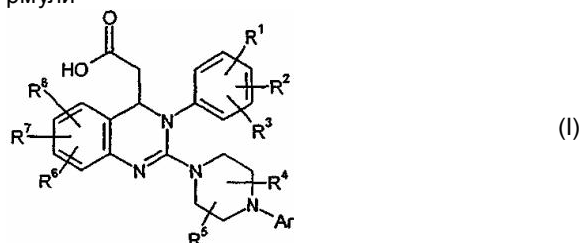
Синтез дигідрохіназолінів описаний [в подібнику під редакцією Saito T. та інш., *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 209 - 212 та під редакцією Wang F. Та інш., *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8651 – 8654].

У продажу існують структурно відмінні засоби, які проявляють антивірусну активність, однак вони регулярно можуть призводити до виникнення резистентності. Тому нові засоби є бажаними для ефективного лікування.

Таким чином задача даного винаходу полягає у одержанні нових сполук із такою з самою або покращеною антивірусною активністю для лікування вірусних інфекційних захворювань людей та тварин.

Несподівано з'ясували, що описані у даному винаході заміщені дигідрохіназоліни проявляють антивірусну активність.

Тому об'єктом даного винаходу є сполуки формули



в якій

Ar означає арил, де арил може бути заміщений 1 - 3 замісниками, причому замісники незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає алкіл, алкокси, форміл, карбоксил, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, трифторметил, галоген, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, амінокарбоніл та нітро, в якій алкіл може бути заміщений 1 - 3 замісниками, причому замісники незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає галоген, аміно, алкіламіно, гідрокси та арил,

або два із замісників арилу разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 1,3-діоксолан, циклопентанове кільце або циклогексанове кільце, а, в разі необхідності, наявний третій замісник незалежно від двох попередніх вибирають із згаданої групи,

R<sup>1</sup> означає водень, аміно, алкіл, алкокси, алкіламіно, алкілтіо, ціано, галоген, нітро або трифторметил,

R<sup>2</sup> означає водень, алкіл, алкокси, алкілтіо, ціано, галоген, нітро або трифторметил,

R<sup>3</sup> означає аміно, алкіл, алкокси, алкіламіно, алкілтіо, ціано, галоген, нітро, трифторметил, алкілсульфоніл або алкіламіносульфоніл

або

один із залишків R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> означає водень, алкіл, алкокси, ціано, галоген, нітро або трифторметил, а інші два залишки разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 1,3-діоксолан, циклопентанове або циклогексанове кільце,

R<sup>4</sup> означає водень або алкіл,

R<sup>5</sup> означає водень або алкіл

або

залишки R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> у піперазиновому кільці приєднані до чітко протилежних атомів вуглецю та

утворюють метиленовий місток, в разі необхідності, заміщений 1 - 2 метиловими групами,

R<sup>6</sup> означає алкіл, алкокси, алкілтіо, форміл, карбоксил, амінокарбоніл, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, трифторметил, галоген, ціано, гідрокси або нітро,

R<sup>7</sup> означає водень, алкіл, алкокси, алкілтіо, форміл, карбоксил, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, трифторметил, галоген, ціано, гідрокси або нітро

та

R<sup>8</sup> означає водень, алкіл, алкокси, алкілтіо, форміл, карбоксил, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, трифторметил, галоген, ціано, гідрокси або нітро,

та їх солі, їх сольвати та сольвати їх солей.

Сполуками згідно з винаходом є сполуки формули (I) та їх солі, сольвати та сольвати цих солей, які далі названі як вихідні сполуки та їх солі, сольвати та сольвати цих солей, якщо під сполуками формули (I) вже не мають на увазі солі, сольвати та сольвати цих солей.

Сполуки згідно з винаходом залежно від їх структури можуть існувати у ізомерних формах (енантіомери, діастереомери). Таким чином винахід стосується також енантіомерів або діастереомерів та їх відповідних сумішей. Із таких сумішей енантіомерів та/або діастереомерів можуть бути ізольовані стереоізомерні компоненти.

Якщо сполуки згідно з винаходом можуть існувати у таутомерних формах, то даний винахід стосується також таутомерних форм.

Як солі в рамках даного винаходу мають на увазі всі фізіологічно прийнятні солі сполук згідно з винаходом. Крім того винахід охоплює також солі, які самі є неприйнятними для фармацевтичного застосування, але, наприклад, можуть бути застосовані для ізолювання або очищення сполук згідно з винаходом.

Фізіологічно прийнятні солі сполук згідно з винаходом включають кислотно-адитивні солі мінеральних, карбонових або сульфонових кислот, наприклад, солі хлорводневої, бромводневої, сірчаної, фосфорної, метансульфонові, етансульфонові, толуолсульфонові, бензолсульфонові, нафталіндисульфонові, оцтової, трифтороцтової, пропіонової, молочної, винної, яблучної, лимонної, фумарової, малеїнової та бензойної кислоти.

Фізіологічно прийнятні солі сполук згідно з винаходом включають також солі звичайних основ, такі як, наприклад, солі лужних металів (наприклад, солі натрію та калію), солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію та магнію) та солі амонію, похідні від аміаку або органічні амінів, що містять від 1 до 16 атомів вуглецю, такі як, наприклад, переважно етиламін, діетиламін, триетиламін, етилдіізопропіламін, моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, етилендіамін та N-метилпіперидин.

Як сольвати в рамках винаходу мають на увазі такі форми сполук згідно з винаходом, які у твердій або рідкій формі шляхом координації із молекулами розчинника утворюють комплекс. Гідратами є

спеціальна форма сольватів, в яких відбувається координація із водою.

В рамках даного винаходу, якщо не вказано іншого, замісники мають такі значення:

Алкіл сам по собі та "алк" або "алкіл" в алкокси, алкіламіно, алкілкарбонілі, алкілсульфонілі, алкіламіносульфонілі та алкоксикарбонілі означають лінійний або розгалужений алкільний залишок, який, як правило, містить від 1 до 6, переважно від 1 до 4, особливо переважно від 1 до 3 атомів вуглецю, наприклад, та переважно метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, н-пентил та н-гексил.

Алкокси означає, наприклад, та переважно метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, трет-бутокси, н-пентокси та н-гексокси.

Алкіламіно означає алкіламінозалишок, що має один або два (вибрані незалежно один від одного) алкільні замісники, наприклад, та переважно метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно, трет-бутиламіно, н-пентиламіно, н-гексиламіно, N,N-диметиламіно, N,N-діетиламіно, N-етил-N-метиламіно, N-метил-N-н-пропіламіно, N-ізопропіл-N-н-пропіламіно, N-трет-бутил-N-метиламіно, N-етил-N-н-пентиламіно та N-гексил-N-метиламіно. C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіламіно означає, наприклад, моноалкіламінозалишок, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, або діалкіламінозалишок, що містить відповідно від 1 до 3 атомів вуглецю на кожен алкільний замісник.

Алкілсульфоніл означає, наприклад, та переважно метилсульфоніл, етилсульфоніл, н-пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, трет-бутилсульфоніл, н-пентилсульфоніл та н-гексилсульфоніл.

Алкіламіносульфоніл означає алкіламіносульфонільний залишок, що має один або два (вибрані незалежно один від одного) алкільні замісники, наприклад, та переважно метиламіносульфоніл, етиламіносульфоніл, н-пропіламіносульфоніл, ізопропіламіносульфоніл, трет-бутиламіносульфоніл, н-пентиламіносульфоніл, н-гексил-аміносульфоніл, N,N-диметиламіносульфоніл, N,N-діетиламіносульфоніл, N-етил-N-метиламіносульфоніл, N-метил-N-пропіламіносульфоніл, N-ізопропіл-N-н-пропіламіносульфоніл, N-трет-бутил-N-метиламіносульфоніл, N-етил-N-н-пентиламіносульфоніл та N-н-гексил-N-метиламіносульфоніл. C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіламіносульфоніл означає, наприклад, моноалкіламіносульфонільний залишок, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, або діалкіламіносульфонільний залишок, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю на кожен алкільний замісник.

Алкілкарбоніл означає, наприклад, та переважно ацетил або пропаноліл.

Алкоксикарбоніл означає, наприклад, та переважно метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, н-пентоксикарбоніл та н-гексоксикарбоніл.

Арил означає моно- - трициклічний ароматичний, карбоциклічний залишок, який, як правило, містить від 6 до 14 атомів вуглецю; наприклад, та переважно феніл, нафтил та фенантреніл.

Галоген означає фтор, хлор, бром та йод, переважно фтор та хлор.

Символ \* у атомі вуглецю означає, що сполука з огляду на конфігурацію цього атома вуглецю існує у чистій енантімерній формі, під цим в рамках даного винаходу розуміють, що енантімерний надлишок становить більше 90% (> 90% е.н.).

Перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій

Ar означає феніл, де феніл може бути заміщений 1 - 3 замісниками, причому замісники незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл, трифторметил, фтор, хлор, бром, ціано, гідрокси, аміно, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіно та нітро,

або два із замісників фенілу разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 1,3-діоксолан та, в разі необхідності, наявний третій замісник незалежно вибраний із вказаної групи,

R<sup>1</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілтіо, фтор або хлор,

R<sup>2</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілтіо, фтор або хлор,

R<sup>3</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, ціано, фтор, хлор, нітро, трифторметил або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілсульфоніл, або

один із залишків R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> означають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, ціано, галоген, нітро або трифторметил, а інші обидва залишки разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопентанове або циклогексанове кільце.

R<sup>4</sup> означає водень або метил,

R<sup>5</sup> означає водень,

R<sup>6</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, карбоксил, амінокарбоніл, трифторметил, фтор, хлор, ціано, гідрокси або нітро,

R<sup>7</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, фтор, хлор, ціано або гідрокси та

R<sup>8</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, фтор, хлор, ціано або гідрокси.

Особливу перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій

Ar означає феніл, в якому феніл може бути заміщений 1 або 2 замісниками, причому замісники незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає метил, метокси, фтор та хлор,

R<sup>1</sup> означає водень, метил, метокси, метилтіо, фтор або хлор,

R<sup>2</sup> означає водень,

R<sup>3</sup> означає метил, ізо-пропіл, трет-бутил, ціано, фтор, хлор, нітро або трифторметил,

R<sup>4</sup> означає водень,

R<sup>5</sup> означає водень,

R<sup>6</sup> означає амінокарбоніл, фтор, хлор, ціано або гідрокси,

R<sup>7</sup> означає водень та

R<sup>8</sup> означає водень, фтор або хлор.

Крім того особливу перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій

Ar означає феніл, в якому феніл може бути заміщений 1 або 2 замісниками, причому замісники

ки незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає метил, метокси, фтор та хлор,

$R^1$  означає водень, метил, метокси, метилтіо, фтор або хлор,

$R^2$  означає водень,

$R^3$  означає метил, трет-бутил, ціано, фтор, хлор, нітро або трифторметил,

$R^4$  означає водень,

$R^5$  означає водень,

$R^6$  означає амінокарбоніл, фтор, хлор, ціано або гідрокси,

$R^7$  означає водень

та

$R^8$  означає водень, фтор або хлор.

Найбільшу перевагу при цьому надають таким сполукам формули (I), в якій

Ar означає феніл, в якому феніл може бути заміщений 1 або 2 замісниками, причому замісники незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає метил, метокси, фтор та хлор,

$R^1$  означає водень або метокси,

$R^2$  означає водень,

$R^3$  означає метил, трет-бутил, хлор або трифторметил,

$R^4$  означає водень,

$R^5$  означає водень,

$R^6$  означає амінокарбоніл або фтор,

$R^7$  означає водень

та

$R^8$  означає водень або фтор.

При цьому перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій  $R^1$  означає водень, метил, метокси або фтор.

Серед них особливу перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій  $R^1$  означає метокси.

Перевагу при цьому надають також таким сполукам формули (I), в якій  $R^1$  знаходиться у орто-положенні відносно місця приєднання фенільного кільця. Під місцем приєднання фенільного кільця, заміщеного залишками  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$ , в рамках даного винаходу розуміють атом вуглецю фенільного кільця, який згідно з формулою (I) приєднаний до одного із двох атомів азоту дигідрохіназоліну.

Особливу перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій  $R^1$  означає метокси та  $R^1$  знаходиться у орто-положенні відносно місця приєднання фенільного кільця.

Крім того перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій  $R^2$  означає водень.

Перевагу надають також таким сполукам формули (I), в якій  $R^3$  означає трифторметил, хлор, метил, ізо-пропіл або трет-бутил.

Серед них особливу перевагу надають сполукам формули (I), в якій  $R^3$  означає трифторметил, хлор або метил.

Найбільшу перевагу при цьому надають таким сполукам формули (I), в якій  $R^3$  означає трифторметил.

Крім того перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій  $R^1$  знаходиться у орто-положенні відносно місця приєднання фенільного кільця, а  $R^3$  знаходиться у протилежному  $R^1$  мета-положенні відносно місця приєднання фенільного кільця.

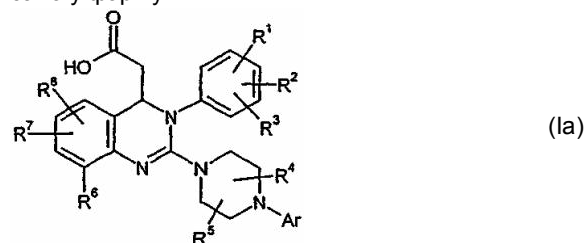
Особливу перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій  $R^1$  знаходиться у орто-положенні відносно місця приєднання фенільного кільця,  $R^3$  означає трифторметил, хлор або метил та  $R^3$  знаходиться у протилежному  $R^1$  мета-положенні відносно місця приєднання фенільного кільця.

Серед них особливу перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій  $R^1$  знаходиться у орто-положенні відносно місця приєднання фенільного кільця,  $R^3$  означає трифторметил та  $R^3$  знаходиться у протилежному  $R^1$  мета-положенні відносно місця приєднання фенільного кільця.

Перевагу надають також таким сполукам формули (I), в якій  $R^4$  та  $R^5$  означають водень.

Крім того перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій  $R^6$  означає фтор.

Особливу перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій  $R^6$  означає фтор та  $R^6$ , як описано у формулі



(Ia)

приєднаний до ароматичною частини дигідрохіназоліну.

Перевагу надають також таким сполукам формули (I), в якій  $R^7$  означає водень.

Серед них особливу перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій  $R^8$  означає водень, метил або фтор.

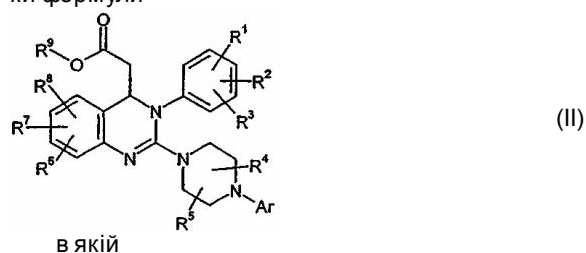
При цьому найбільшу перевагу надають сполукам формули (I), в якій  $R^8$  означає водень.

Крім того перевагу надають таким сполукам формули (I), в якій Ar означає феніл, в якому феніл може бути заміщений 1 або 2 замісниками, причому замісники незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає метил, метокси, фтор та хлор.

Вказані у відповідних комбінаціях або переважних комбінаціях залишків їх визначення незалежно від вказаних комбінацій можуть бути у будь-якій послідовності замінені визначеннями залишків інших комбінацій.

Найбільшу перевагу при цьому надають комбінаціям двох або більше вказаних вище переважних залишків.

Таким чином об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполук формули (I), причому сполуки формули



(II)

в якій

Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> мають вказані вище значення та

R<sup>9</sup> означає алкіл, переважно метил або етил або трет-бутил,

піддають взаємодії з основами або кислотами.

Взаємодію у випадку метилу та етилу з основами здійснюють у інертних розчинниках переважно при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинників при нормальному тиску.

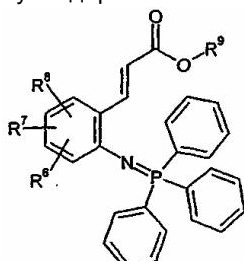
Як основи застосовують, наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид натрію, літію або калію, або карбонати лужних металів, такі як карбонат цезію, натрію або калію, в разі необхідності, у вигляді водного розчину, наприклад, гідроксид натрію у воді.

Інертними розчинниками є, наприклад, етери, такі як 1,2-диметоксиетан, діоксан, тетрагідрофуран, глікольдиметиловий етер або діетиленглікольдиметиловий етер, спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол, ізо-пропанол, н-бутанол або трет-бутанол, або суміші розчинників, такі як переважно діоксан або тетрагідрофуран.

У випадку трет-бутилу взаємодію здійснюють загалом із кислотами в інертних розчинниках переважно при температурі від 0°C до 40°C при нормальному тиску.

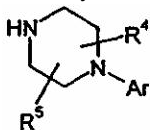
Придатними кислотами є при цьому хлороводень в діоксані, бромоводень в оцтовій кислоті або трифтороцтова кислота в метиленхлориді.

Сполуки формули (II) є відомими або можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук формули



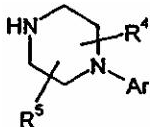
(I)

в якій R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> мають вказані вище значення, при здійсненні двоступеневої реакції спочатку зі сполуками формули



(V)

в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> мають вказані вище значення, та після цього зі сполуками формули



(VI)

в якій Ar, R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> мають вказані вище значення.

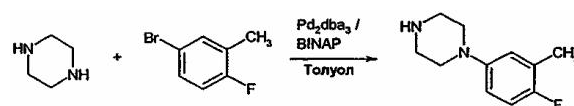
На двох стадіях взаємодію здійснюють загалом в інертних розчинниках переважно при температурі від кімнатної до 100°C при нормальному тиску. На другій стадії до реакційної суміші, в разі необхідності, додають силікагель. Взаємодію здійснюють переважно разом із переробкою між першою та другою стадіями.

Інертними розчинниками є, наприклад, галогенвуглеводні, такі як метиленхлорид, трихлорметан, тетрахлорметан, трихлоретан, тетрахлоретан, 1,2-дихлоретан або трихлоретилен, етери, такі як діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, 1,2-диметоксиетан, діоксан, тетрагідрофуран, глікольдиметиловий етер або діетиленглікольдиметиловий етер, вуглеводні, такі як бензол, ксилол, толуол, гексан, циклогексан або фракції нафти, або інші розчинники, такі як диметилформамід, диметилацетамід, ацетонітрил або етилацетат, або суміші розчинників, перевагу надають метиленхлориду.

Сполуки формули (IV) є відомими або можуть бути синтезовані відомими способами із відповідних едуктів.

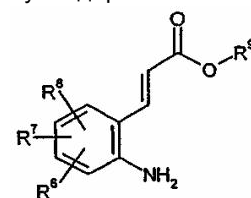
Сполуки формули (V) є відомими або можуть бути синтезовані відомими способами із відповідних едуктів, наприклад, при здійсненні реакції Бухвальда-Хартвіга за такою схемою синтезу [огляд в: C. G. Frost, P. Mendonca, J. Chena. Soc. Perkin Transl, 1998, 2615 - 2623]:

Реакції Бухвальда-Хартвіга:



Необхідні для цього едукти є відомими або можуть бути синтезовані відомими способами із відповідних едуктів.

Сполуки формули (III) є відомими або можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук формули



(VI)

в якій R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> мають вказані вище значення, з трифенілфосфіном та тетрахлорвуглецем.

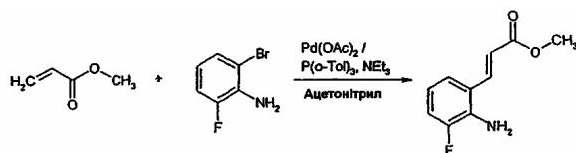
Взаємодію загалом здійснюють в інертних розчинниках в присутності основи переважно при температурі від кімнатної до 50°C при нормальному тиску.

Інертними розчинниками є, наприклад, етери, такі як діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, 1,2-диметоксиетан, діоксан, тетрагідрофуран, глікольдиметиловий етер або діетиленглікольдиметиловий етер, вуглеводні, такі як бензол, ксилол, толуол, гексан, циклогексан або фракції нафти, або інші розчинники, такі як диметилформамід, диметилацетамід, ацетонітрил або піридин, перевагу надають ацетонітрилу.

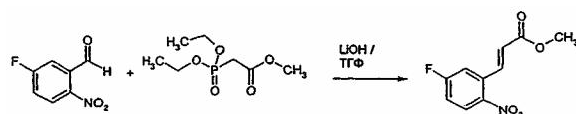
Основами є, наприклад, карбонати лужних та лужноземельних металів, такі як карбонат цезію, карбонат натрію або калію, або аміни, такі як триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін або піридин, перевагу надають триетиламіну.

Сполуки формули (VI) є відомими або можуть бути синтезовані відомими способами із відповідних едуктів, наприклад, при здійсненні реакції Хека або реакції Віттіга-Хорнера за такою схемою синтезу:

Реакції Хека:



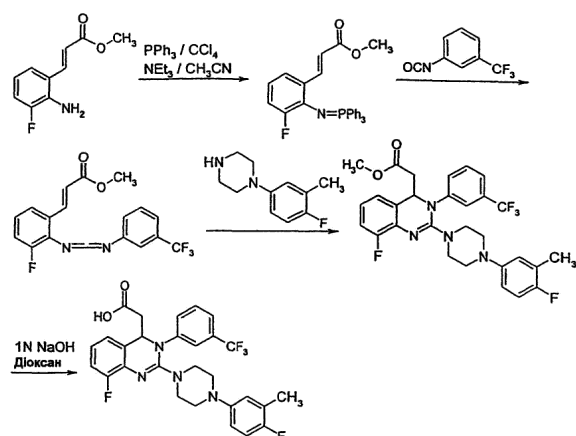
Реакція Віттіга-Хорнера:



Необхідні для цього едукти є відомими або можуть бути синтезовані відомими способами із відповідних едуктів.

Одержання сполук згідно з винаходом можна пояснити на основі такої схеми синтезу.

Схема синтезу:



Сполуки загальної формули (I) згідно з винаходом мають несподівано широкий спектр дії. Вони проявляють антивірусну активність проти представників групи *Herpes viridae* (віруси герпесу), передусім проти цитомегаловірусів (ЦМВ), зокрема проти цитомегаловірусу людини (ЛЦМВ).

До сфер застосування належать, наприклад:

1) лікування та профілактика ЛЦМВ-інфекцій у пацієнтів, хворих на СНІД (ретиніт, пневмонія, шлунково-кишкові інфекції);

2) лікування та профілактика цитомегаловірусних інфекцій у пацієнтів із пересадженим кістковим мозком та органами, які хворіють на ЛЦМВ-пневмонію, ЛЦМВ-енцефаліт, а також мають шлунково-кишкові та систематичні ЛЦМВ-інфекції, що дуже часто загрожує їх життю;

3) лікування та профілактика ЛЦМВ-інфекцій у новонароджених та дітей молодшого віку;

4) лікування та профілактика ЛЦМВ-інфекцій у вагітних;

5) лікування ЛЦМВ-інфекцій у пацієнтів з пригніченою імунною системою, хворих на рак, та при лікуванні раку;

6) лікування ЛЦМВ-позитивних хворих на рак з метою уповільнення розвитку пухлини, спричиненої ЛЦМВ [див. J. Cinatl, та інш., *FEMS Microbiology Reviews* 2004, 28, 59 - 77].

Іншим об'єктом даного винаходу є застосування сполук згідно з винаходом для лікування та/або профілактики захворювань, передусім вірусних інфекцій, зокрема вказаних вище вірусів, а також спричинених цими вірусами інфекційних захворювань. Під вірусною інфекцією розуміють як спричинену вірусами інфекцію, так і захворювання викликані інфекцією, спричиненою вірусами.

Крім того об'єктом даного винаходу є також застосування сполук згідно з винаходом для лікування та/або профілактики захворювань, зокрема названих вище захворювань.

Крім того об'єктом даного винаходу є також застосування сполук згідно з винаходом для одержання лікарського засобу для лікування та/або профілактики захворювань, зокрема названих вище захворювань.

Переважно сполуки згідно з винаходом застосовують для одержання лікарських засобів, які є придатними для профілактики та/або лікування інфекцій, викликаних представниками групи *Herpes viridae*, зокрема цитомегаловірусом, а саме цитомегаловірусом людини.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб лікування та/або профілактики захворювань, зокрема названих вище захворювань, при застосуванні антивірусно ефективної кількості сполук згідно з винаходом.

Крім того об'єктом даного винаходу є також лікарські засоби, які містять щонайменше одну сполуку згідно з винаходом та щонайменше одну або кілька інших активних речовин, зокрема для лікування та/або профілактики названих вище захворювань. Придатними для комбінування активними речовинами є, наприклад, та переважно: антивірусні активні речовини, такі як ганцикловір або ацикловір.

Сполуки згідно з винаходом можуть проявляти систематичну та/або локальну дію. З цією метою вони можуть бути нанесені відповідним чином, наприклад, орально, парентерально, легенево, назально, під язик, за щок, ректально, дермально, трансдермально, кон'юнктивально, у вухо або у вигляді імплантату або стенту.

Для таких видів застосування сполуки згідно з винаходом можуть бути застосовані у відповідних формах.

Для орального застосування згідно з рівнем техніки придатними є швидко функціонуючі та/або модифіковані форми застосування, які вивільнюють сполуки згідно з винаходом, які містять сполуки згідно з винаходом у кристалічній та/або аморфній та/або розчиненій формі, такі як, наприклад, таблетки (не покриті або покриті оболонками, наприклад, оболонками, стійкими до шлункового соку, або оболонками, які повільно розчиняються чи не розчиняються взагалі, які контролюють вивільнення сполуки згідно з винаходом), таблетки

або плівки/облатки, плівки/ліофілізати, капсули, які швидко розчиняються у ротовій порожнині (наприклад, тверді або м'які желатинові капсули), драже, грануляти, гранули, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

Парентеральне застосування може відбуватися без стадії всмоктування (наприклад, внутрієнно, внутріартеріально, внутрісеречно, інтраспінально або інтралюмбально) або за умови включення стадії всмоктування (наприклад, внутрім'язово, підшкірно, у шкіру, перкутанно або внутрібрюшинно). Придатними для парентерального застосування є такі форми, як ін'єкційні або інфузійні композиції у формі розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошоків.

Для інших видів застосування придатними є, наприклад, лікарські засоби для інгаляції (а саме порошок інгалятори, розпилювачі), краплі, розчини, спреї в ніс; таблетки під язик або за щок, плівки/облатки або капсули, супозиторії, композиції для вух або очей, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, мікстури «бовтушки»), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні системи, молочко, пасти, піни, присипки, імплантати або стенти.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути переведені у згадані форми застосування. Це можна здійснювати відомими способами шляхом змішування з інертними нетоксичними фармацевтично придатними допоміжними речовинами. До таких допоміжних речовин належать носії (наприклад, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, маніт), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколи), емульгатори та диспергатори або змочувальні агенти (наприклад, додецилсульфат натрію, олеат поліоксисорбіту), зв'язувальні агенти (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні та натуральні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні піменти, такі як оксиди заліза) та речовини, що коригують смак та/або запах.

Іншим об'єктом даного винаходу є лікарські засоби, які містять щонайменше одну сполуку згідно з винаходом, зазвичай разом із однією або кількома інертними нетоксичними фармацевтично придатними допоміжними речовинами, а також їх застосування для вказаних вище цілей.

Загалом виявили, що при внутрієнному застосуванні для досягнення необхідних результатів кількість активної речовини переважно становить приблизно 0,001 - 10 мг/кг, зокрема приблизно 0,01 - 5 мг/кг ваги тіла, а при оральному застосуванні дозування становить приблизно 0,01 - 25 мг/кг, зокрема 0,1 - 10 мг/кг ваги тіла.

Крім того, в разі необхідності, можна відступати від вказаних кількостей в залежності від ваги тіла, форми застосування, індивідуальної реакції на активну речовину, виду композиції та моменту або інтервалу її застосування. Так, наприклад, у деяких випадках достатнім може виявитися застосування меншої кількості, ніж вказана вище мінімальна гранична кількість, а у інших випадках необхідно перевищувати максимальну граничну кількість. У випадку застосування більших кількос-

тей варто розподілити цю кількість на кілька окремих доз для застосування протягом дня.

Показники в% у наведених нижче тестах та прикладах, якщо не вказано нічого іншого, стосуються ваг. %; частини означають вагові частини. Співвідношення розчинників, коефіцієнти розділення та показники концентрації розчинів рідина/рідина відповідно залежать від об'єму.

#### А. Приклади

##### Скорочення:

прибл.	приблизно,
БІНАФ	2,2'-біс-(Дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил,
CDCI <sub>3</sub>	деуретохлороформ,
ТХ	тонкошарова хроматографія,
ПХІ	пряма хімічна іонізація (при МС),
ДХМ	дихлорметан,
DIEA	N,N-діізопропілетиламін,
DMCO	диметилсульфоксид,
ДМФ	N,N-диметилформамід,
від теор.	від теоретичного,
ЕА	етилацетат (етилловий естер оцтової кислоти),
EI	іонізація електронним ударом (при МС),
ЕСІ	електроспрей-іонізація (при МС),
Т.пл.	температура плавлення,
насич.	насичений,
год.	година,
PXBT	рідинна хроматографія високого тиску,
конц.	концентрований,
PX-МС	рідинна хроматографія при мас-спектроскопії,
ЛДА	діізопропіламід літію,
хв.	хвилини,
МС	мас-спектроскопії,
МТБЕ	метил-трет-бутиловий етер,
ЯМР	ядерний магнітний резонанс,
Пд-С	паладій на вугіллі,
проц.	процентний,
ОФ-PXBT	PXBT з оберненою фазою,
КТ	кімнатна температура,
У <sub>ч</sub>	час утримування (при PXBT),
ТГФ	тетрагідрофуран

#### Загальні методи PX-МС та PXBT:

Метод 1 (аналітична PXBT): колона: Symmetry Kromasil C18 60мм×2мм; температура: 30°C; потік: 0,75мл/хв.; елюент А: 0,005М HClO<sub>4</sub>, елюент В: ацетонітрил; градієнт: →0,5хв. 98% А, →4,5хв. 10% А, →6,5хв. 10% А.

Метод 2 (препаративна PXBT): колона: GromSil C18, 250мм × 30мм; потік: 50мл/хв.; час: 38хв.; індикація: 210мм; елюент А: вода, елюент В: ацетонітрил, градієнт 10% В (3хв.) →90% В (31хв.) →90% В (34хв.) →10% В (34,01хв.).

Метод 3 (PX-МС): колона: GromSil 120 ODS-4 HE, 50мм×2,0мм, 3мкм; елюент А: 1л води+ 1мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1л ацетонітрилу+ 1мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0хв. 100% А→0,2хв. 100% А→2,9хв. 30% А→3,1хв. 10%→4,5хв. 10% А; піч: 55°C; потік: 0,8мл/хв.; УФ-визначення: 208-400нм.



Метод 4 (препаративна PXBT, виділення енантіомеру, карбонова кислота):

колона: ущільнювальний матеріал: хіральний силікагелевий селектор KBO 8361 (420мм×100мм) на основі селектору полі(N-метакрилоїл-L-лейцин-I-ментиламід); температура: 23°C; елюент: метил-трет-бутиловий етер; потік: 100мл/хв.; сполука розчинена в метил-трет-бутиловому етері/етилацетаті (9:1).

Метод 5 (препаративна PXBT): колона: GromSil C18, 250мм×30мм; потік: 50мл/хв.; час: 38хв.; індикація: 210нм; елюент А: вода з 0,1% мурашиної кислоти, елюент В: ацетонітрил, градієнт: 10% В (3хв.) →90% В (31хв.) →90% В (34хв.) →10% В (34,01хв.).

Метод 6 (аналітична PXBT): інструмент: HP 1100 з DAD-індикацією; колона: Kromasil RP-18, 60мм×2мм, 3,5мкм; елюент А: 5мл HClO<sub>4</sub>/л води, елюент В: ацетонітрил; градієнт: 0хв. 2% В, 0,5хв. 2% В, 4,5хв. 90% В, 9хв. 90% В; потік: 0,75мл/хв.; температура: 30°C, індикація: УФ 210нм.

Метод 7 (PX-MC): інструмент: Micromass Platform LCZ з PXBT Agilent серії 1100; колона: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50мм×2,0мм, 3мкм; елюент А: 1л води+ 1мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1л ацетонітрилу+ 1мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0хв. 100%→0,2хв. 100%→2,9хв. 30% А→3,1хв. 10% А→4,5хв. 10% А; піч: 55°C; потік: 0,8мл/хв.; УФ-індикація: 210нм.

Метод 8 (PX-MC): інструмент: Micromass Platform LCZ, HP1100; колона: Symmetry C18, 50мм×2,1мм, 3,5мкм; елюент А: ацетонітрил+ 0,1% мурашиної кислоти, елюент В: вода+ 0,1% мурашиної кислоти; градієнт: 0,0хв. 10% А→4,0хв. 90% А→6,0хв. 90% А; піч: 40°C; потік: 0,5мл/хв.; УФ-індикація: 208-400нм.

Метод 9 (PX-MC): тип приладу MC: Micromass ZQ; тип приладу PXBT: Waters Alliance 2795; колона: MerckChromolith SpeedROD RP-18e 50мм×4,6мм; елюент А: вода+ 500л 50%-ної мурашиної кислоти/л; елюент В: ацетонітрил+ 500л 50%-ної мурашиної кислоти/л; градієнт: 0,0хв. 10% В→3,0хв. 95% В→4,0хв. 95% В; піч: 35°C; потік: 0,0хв. 1,0мл/хв.→3,0хв. 3,0мл/хв.→4,0хв. 3,0мл/хв.; УФ-визначення: 210нм.

Метод 10 (PX-MC): тип приладу MC: Micromass ZQ; тип приладу PXBT: серія HP 1100; УФ DAD; колона: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50мм×2мм, 3,0мкм; елюент А: вода+ 500мкм 50%-ної мурашиної кислоти/л, елюент В: ацетонітрил+ 500мкл 50%-ної мурашиної кислоти/л; градієнт: 0,0хв. 0% В→2,9хв. 70% В→3,1хв. 90% В→4,5хв. 90% В; піч: 50°C; потік: 0,8мл/хв.; УФ-індикація: 210нм.

Метод 11 (препаративна PXBT, виділення енантіомеру): колона: ущільнювальний матеріал: хіральний силікагелевий селектор KBD 8361 (250мм×20мм) на основі селектору полі(N-метакрилоїл-L-лейцин-I-ментиламід); температура: 23°C; елюент: метил-трет-бутиловий етер+ 5% етилацетату; потік: 25мл/хв.

Метод 12 (препаративна PXBT, виділення енантіомеру): колона: ущільнювальний матеріал: хіральний силікагелевий селектор KBD 5326

(250мм×20мм) на основі селектору полі(N-метакрилоїл-L-лейцин-I-ментиламід); температура: 23°C; елюент: метил-трет-бутиловий етер+ 5% етилацетату; потік: 25мл/хв.

Метод 13 (препаративна PXBT, виділення енантіомеру): колона: ущільнювальний матеріал: хіральний силікагелевий селектор KBD 8361 (250мм×20мм) на основі селектору полі(N-метакрилоїл-L-лейцин-I-ментиламід); температура: 23°C; елюент: метил-трет-бутиловий етер+ 5% етилацетату; потік: 25мл/хв.

Метод 14 (препаративна PXBT, виділення енантіомеру, естер): колона: ущільнювальний матеріал: хіральний силікагелевий селектор KBD 8361 (420мм×100мм) на основі селектору полі(N-метакрилоїл-L-лейцин-I-ментиламід); температура: 23°C; елюент: і-гексан/етилацетат 85/15об./об.; потік: 100мл/хв.; сполука розчинена в і-гексані/етилацетаті (85:15).

Метод 15 (препаративна PXBT, виділення енантіомеру, естер): колона: ущільнювальний матеріал: хіральний силікагелевий селектор KBD 8361 (420мм×100мм) на основі селектору полі(N-метакрилоїл-L-лейцин-I-ментиламід); температура: 23°C; елюент: метил-трет-бутиловий етер; потік: 100мл/хв.; сполука розчинена в метил-трет-бутиловому етері.

Метод 16 (PX-MC): інструмент: Micromass Platform LCZ з PXBT Agilent серії 1100; колона: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50мм×2,0мм, 3мкм; елюент А: 1л води+ 1мл 50%-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1л ацетонітрилу+ 1мл 50%-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0хв. 100% А→0,2хв. 100% А→2,9хв. 30%→3,1хв. 10%→4,5хв. 10% А; піч: 55°C; потік: 0,8мл/хв.; УФ-індикація: 208-400нм.

Метод 17 (PX-MC): тип приладу MC: Micromass ZQ; тип приладу PXBT: Waters Alliance 2790; колона: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50мм×2мм, 3,0мкм; елюент А: вода+ 500мкл 50%-ної мурашиної кислоти/л; елюент В: ацетонітрил+ 500л 50%-ної мурашиної кислоти/л; градієнт: 0,0хв. 0% В→0,2хв. 0% В→2,9хв. 70% В→3,1хв. 90% В→4,5хв. 90% В; піч: 45°C; потік: 0,8мл/хв.; УФ-індикація: 210нм.

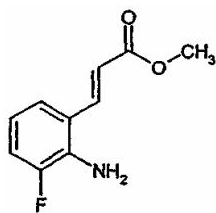
Вихідні сполуки

Загальна робоча методика [А]: синтез заміщених похідних 2-амінокоричної кислоти при здійсненні реакції Хека із 2-галогензаміщених анілінів

У одnogорлій колбі змішують 1,0 еквівалент арилгалогеніду з 1,6 еквівалентом метилового або трет-бутилового естеру акрилової кислоти, 2,0 еквіваленти триетиламіну, 0,03 еквіваленти ацетату паладію (II) та 0,03 еквіваленти три-о-толілфосфіну в ацетонітрилі (приблизно 1N-розчин). Розчин протягом 48 годин перемішують при кип'ятінні із зворотнім холодильником. Після завершення реакції (контроль реакції за допомогою ТХ) розчинник видаляють. Залишок очищують хроматографом на силікагелі за допомогою суміші циклогексан/етилацетат =8:2об./об.

Приклад 1А

Метилловий естер (2Е)-3-[2-аміно-3-фторфеніл]пропенової кислоти



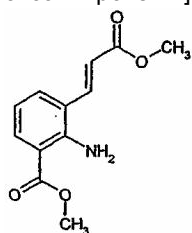
Виходячи із 42,00г (221,04ммоль) 2-бром-6-фтораніліну згідно із загальною робочою методикою [A] одержують 29,66г (68% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,14\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=196\text{ (M+H)}^+$

Приклад 2А

Метилловий естер 2-аміно-3-[(1E)-3-метокси-3-оксо-1-пропеніл]бензойної кислоти



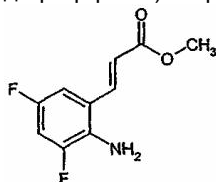
Виходячи із 2,00г (8,69ммоль) метилового естеру 2-аміно-3-бромбензойної кислоти згідно із загальною робочою методикою [A] одержують 1,29г (60% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,42\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=236\text{ (M+H)}^+$

Приклад 3А

Метилловий естер (2E)-3-(2-аміно-3,5-дифторфеніл)-2-пропенової кислоти



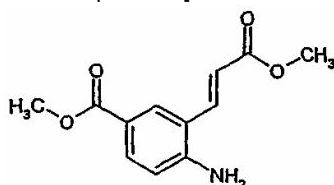
Виходячи із 3,00г (14,42ммоль) 2-бром-4,6-дифтораніліну згідно із загальною робочою методикою [A] одержують 1,41г (45% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,23\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=214\text{ (M+H)}^+$

Приклад 4А

Метилловий естер 4-аміно-3-[(1E)-3-метокси-3-оксо-1-пропеніл]бензойної кислоти



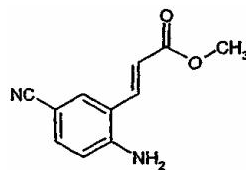
Виходячи із 25,00г (90,23ммоль) метилового естеру 4-аміно-3-йодбензойної кислоти згідно із загальною робочою методикою [A] одержують 24,31г (92% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,71\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=278\text{ (M+H)}^+$

Приклад 5А

Метилловий естер (2E)-3-[2-аміно-5-ціанофеніл]-2-пропенової кислоти



Виходячи із 1,90г (9,64ммоль) 3-бром-4-амінобензонітрилу згідно із загальною робочою методикою [A] 1,28г (50% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=2,85\text{хв.}$

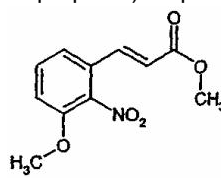
МС (DCI-поз):  $m/z=220\text{ (M+NH}_4\text{)}^+$

Загальна робоча методика [B]: синтез заміщених похідних 2-нітрокоричної кислоти при здійсненні реакції Віттіга-Хорнера з 2-галогензаміщених бензальдегідів

У 100мл одnogорлій колбі суспендують 27,5ммоль метилдіетилфосфонацетату, 25,0ммоль бензальдегіду та 27,5ммоль гідроксиду у тетрагідрофурани. Після завершення реакції (контроль реакції за допомогою ТХ) у суміш додають таку ж кількість води. Водну фазу тричі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, а розчинник видаляють. Продукт без подальшого очищення сушать у високому вакуумі при кімнатній температурі. В разі необхідності, при наявності великої кількості домішок продукт очищують хроматографом на силікагелі за допомогою суміші циклогексан/етилацетат.

Приклад 6А

Метилловий естер (2E)-3-(3-метокси-2-нітрофеніл)-2-пропенової кислоти



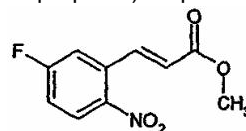
Виходячи із 2,00г (11,04ммоль) 3-метокси-2-нітробензальдегід згідно із загальною робочою методикою [B] одержують 2,46г (92% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,37\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=238\text{ (M+H)}^+$

Приклад 7А

Метилловий естер (2E)-3-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-пропенової кислоти



Виходячи із 20,0г (118,3ммоль) 5-фтор-2-нітробензальдегід згідно із загальною робочою методикою [B] одержують 7,25г (27% від теор.) продукту.

МС (ПХ):  $m/z=243\text{ (M+NH}_4\text{)}^+$

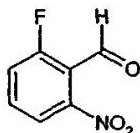
Загальна робоча методика ГСТ: одержання 2-нітробензальдегіду із бензил галогеніду

10,0ммоль бензилгалогеніду за допомогою 4,1г молекулярного сита 4А та 20,0ммоль N-оксиду N-метилморфоліну суспендують в 45мл ацетонітрилу. Суміш перемішують при кімнатній температурі до початку взаємодії (контроль реакції

за допомогою ТХ). Після завершення реакції молекулярне сито відфільтровують, розчинник згущують, а залишок поміщають у етилацетат. Цей розчин спочатку промивають 1N розчином соляної кислоти, а після цього - насиченим розчином хлориду натрію. Відділену органічну фазу сушать над сульфатом натрію, а розчинник знову згущують. За теорією чистота сировини є достатньою для її подальшого застосування у реакції.

Приклад 8А

2-фтор-6-нітробензальдегід



Виходячи із 2,00г (8,55ммоль) 3-фтор-6-нітробензилброміду згідно із загальною робочою методикою [C] одержують 1,09г (75% від теор.) продукту.

РХВТ (метод 1):  $Y_4=3,58\text{хв.}$

Загальна робоча методика [D]: відновлення нітрогрупи похідних 2-нітрокоричної кислоти

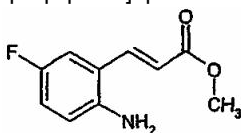
У 250мл двогорлу колбу в атмосфері аргону в 60мл абсолютного етанолу поміщають 25ммоль нітросполуки та 125ммоль гідрату хлориду олова (II). Цю суспензію протягом 30 хвилин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником, та одержують прозорий розчин. Потім розчин залишають охолоджуватися до кімнатної температури та виливають його у крижану воду. За допомогою твердого гідрокарбонату натрію або насиченого розчину карбонату натрію встановлюють значення рН=7 - 8. Після цього додають 60мл етилацетату, а солі олова, що випали в осад, відфільтровують через кизельгур (через шар товщиною приблизно 1см). Органічну фазу відділяють, а водну фазу екстрагують етилацетатом. Органічні фази об'єднують та промивають розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, а розчинник згущують приблизно наполовину. Потім додають активоване вугілля, відповідно 1% від ваги нітросполуки, та протягом 30 хвилин нагрівають при кип'ятінні зі зворотнім холодильником (знебарвлення розчину). Активоване вугілля відфільтровують, а розчинник згущують.

Як залишок залишається масло, яке при сушінні при кімнатній температурі у високому вакуумі утворює кристали.

Без подальшого очищення на наступній стадії здійснюють безпосередню взаємодію.

Приклад 9А

Метилловий естер 3-[2-аміно-6-фторфеніл]пропенової кислоти



Виходячи із 7,25г (32,2ммоль) нітросполуки із прикладу 7А згідно із загальною робочою методикою [D] одержують 5,0г (58% від теор.) продукту.

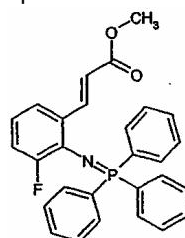
РХВТ (метод 1):  $Y_4=3,33\text{хв.}$

Загальна робоча методика [E]: синтез імінофосфоранів при здійсненні реакції Аппеля із заміщених анілінів

У 50мл одnogорлій колбі розчиняють 10,0ммоль аміну естеру 2-амінокоричної кислоти, 20,0ммоль трифенілфосфіну, 100,0ммоль тетраклорвуглецю та 100,0ммоль триетиламін в 20мл ацетонітрилу. Розчин протягом 2 годин перемішують при кімнатній температурі. Після завершення реакції (контроль реакції за допомогою ТХ або аналітичної РХВТ) розчинник видаляють у вакуумі, а залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі сумішшю циклогексан/етилацетат =7:3.

Приклад 10А

Метилловий естер (2E)-3-{3-фтор-2-[(трифенілфосфораніліден)аміно]феніл}-пропенової кислоти



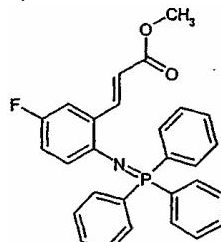
Виходячи із 29,3г (150,1ммоль) аміносполуки із прикладу 1А згідно із загальною робочою методикою [E] одержують 55,0г (80% від теор.) продукту.

РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,46\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=456\text{ (M+H)}^+$

Приклад 11А

Метилловий естер (2E)-3-{5-фтор-2-[(трифенілфосфораніліден)аміно]феніл}-пропенової кислоти



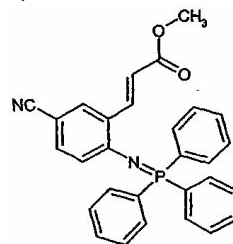
Виходячи із 50,0г (256,2ммоль) аміносполуки із прикладу 9А згідно із загальною робочою методикою [E] одержують 89,6г (77% від теор.) продукту.

РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,36\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=456\text{ (M+H)}^+$

Приклад 12А

Метилловий естер (2E)-3-{5-ціано-2-[(трифенілфосфораніліден)аміно]феніл}-пропенової кислоти



Виходячи із 1,24г (4,60ммоль) аміносполуки із прикладу 5А згідно із загальною робочою методикою [E] одержують 2,12г (92% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_c=4,42\text{хв.}$

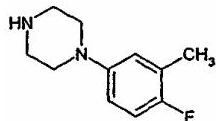
МС (ESI-поз.):  $m/z=463\text{ (M+H)}^+$

Загальна робоча методика [F]: синтез фенілпіперазинів при здійсненні реакції Бухвальда-Хартвіга

Підготовка до реакції: реакційну колбу ретельно нагрівають у високому вакуумі та шляхом обдуву наповнюють аргонном. У колбу поміщають 1,0 еквівалент бромарилосполуки та 6,0 еквівалентів піперазину у абсолютному толуолі (0,2 - 0,3М розчин бромосполуки). Після цього додають 0,01 еквівалент тріс-(дибензиліденацетон)-дипаладію, а також 0,03 еквіваленти БІНАФ. Реакційну суміш протягом 16 годин перемішують при кип'ятінні із зворотнім холодильником. Після цього суміш екстрагують водою, органічну фазу двічі екстрагують 1N розчином соляної кислоти, у водній фазі за допомогою 1N розчину їдкого натру встановлюють значення рН8 та тричі екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують, розчинник видаляють у вакуумі, а продукт протягом ночі сушать у високому вакуумі.

Приклад 13А

N-(4-фтор-3-метилфеніл)піперазин



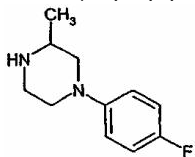
Виходячи із 5,0г (26,5ммоль) 4-фтор-3-метил-1-бромбензолу згідно із загальною робочою методикою [F] одержують 4,52г (83% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_c=3,54\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=195\text{ (M+H)}^+$

Приклад 14А

N-(4-фторфеніл)-3-метилпіперазин



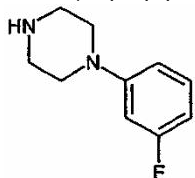
Виходячи із 1,0г (5,71ммоль) 4-фтор-3-метил-1-бромбензолу згідно із загальною робочою методикою [F] одержують 0,57г (49% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_c=3,37\text{хв.}$

МС (DCI-поз.):  $m/z=195\text{ (M+H)}^+$

Приклад 15А

1-(3-фторфеніл)піперазин



У 20мл толуолу розчиняють 1г (5,71ммоль) 3-фторбромбензолу та 2,95г (34,29ммоль) піперазину та додають 0,77г (8ммоль) трет-бутилату натрію. Після цього суміш в присутності 0,11г

(0,17ммоль) БІНАФ та 0,05г (0,06ммоль) тріс-(дибензиліденацетон)-дипаладій протягом ночі перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Після охолодження додають етилацетат та промивають водою. Потім екстрагують 1N розчином соляної кислоти, а водну фазу промивають етилацетатом. Після встановлення рівня рН=8 - 9 суміш екстрагують дихлорметаном. Після сушіння органічної фази над сульфатом магнію та видалення розчинника одержують цільову сполуку.

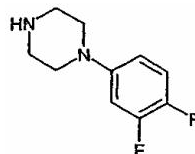
Вихід: 0,8г (78% від теор.)

PXBT (метод 1):  $Y_c=3,4\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=181\text{ (M+H)}^+$

Приклад 16А

1-(3,4-дифторфеніл)піперазин



У 100мл толуолу додають 5г (25,91ммоль) 3,4-дифторбромбензолу, 13,39г (155,45ммоль) піперазину, 3,49г (36,27ммоль) трет-бутилату натрію, 0,24г (0,26ммоль) тріс-(дибензиліденацетон)дипаладію та 0,48г (0,78ммоль) БІНАФ та протягом ночі перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Після додавання етилацетату промивають водою, а органічну фазу екстрагують 1N розчином соляної кислоти. Водну фазу промивають етилацетатом та встановлюють значення рН=8. Продукт екстрагують дихлорметаном із водної фази. Потім сушать над сульфатом магнію, розчинник видаляють, а цільову сполуку сушать у вакуумі.

Вихід: 3,85г (75% від теор.)

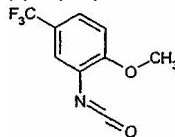
PXBT (метод 1):  $Y_c=3,4\text{хв.}$

МС (DCI):  $m/z=199\text{ (M+H)}^+$

Приклад 17А

2-ізоціанато-1-метокси-4-

(трифторметил)бензол

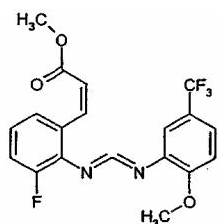


В 100мл дихлорметану розчиняють 3г (15,69ммоль) 2-метокси-5-трифторметиланіліну та додають 6,73г (31,39ммоль) 1,8-біс-(диметиламіно)нафталіну. При 0-5°C по краплях додають 2,24г (11,3ммоль) трихлорметилового естеру хлормурашиної кислоти, розчиненого в 50мл дихлорметану, та протягом 30 хвилин перемішують при 0°C, а також протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. При 0°C суміш промивають 1N розчином соляної кислоти, крижаною водою та розчином гідрокарбонату натрію. Після сушіння над сульфатом магнію та віддистильовання розчинника одержують продукт. Після цього ізоціанат без подальшого очищення використовують у подальших реакціях.

Вихід: 3,00г (88% від теор.)

Приклад 18А

Метилловий естер (2E)-3-{3-фтор-2-[[[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]іміно]-метиленаміно]феніл}-2-пропенової кислоти



В 50мл дихлорметану додають 5,0г (10,98ммоль) метилового естеру (2E)-3-{3-фтор-2-[(трифенілфосфораніліден)аміно]-феніл}-2-пропенової кислоти (приклад 10A) та протягом ночі при кімнатній температурі перемішують із 2,5г (11,53ммоль) 2-ізоціанато-1-метокси-4-(трифторметил)бензолу (приклад 17A). Після віддистлювання розчинника продукт очищують хроматографом на силікагелі (ізогексан/дихлорметан 2:1) та викристалізують із ізогексану.

Вихід: 2,69г (62% від теор.)

РХВТ (метод 1):  $U_4=5,6$ хв.

МС (ESI-поз.):  $m/z=395$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Загальна робоча методика TGI: взаємодія імінофосфорану та ізоціанату та подальша взаємодія із аміном до одержання похідної дигідрохіназоліну

1,0 еквівалент імінофосфорану розчиняють в 20мл дихлорметану (0,1 - 0,2М розчин). Після цього додають 1,05 еквіваленту заміщеного ізоціанату та до завершення реакції перемішують при кімнатній температурі. Контроль реакції здійснюють згідно з ТХ або аналітичною РХВТ.

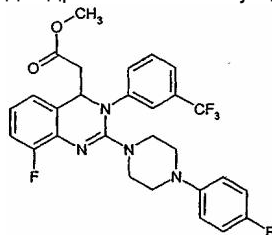
У одержаний таким чином розчин карбодііміду у дихлорметані додають 1,0 еквівалент аміну, а також незначну кількість силікагелю та при кімнатній температурі перемішують до повної взаємодії. Після завершення реакції (контроль реакції згідно з ТХ або РХВТ) продукт згущують та очищують препаративною РХВТ на ОФ-фазі.

Згідно з ЯМР реакційний продукт має певну кількість нециклізованих речовин. У цих випадках суміш із циклізованого та нециклізованого продукту поміщають у діоксан, додають незначну кількість силікагелю та 30хв. - 16 год. перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Силікагель відфільтровують, а розчин застосовують у подальших реакціях.

Якщо суміш містить енантіомерні сполуки, то на цій стадії здійснюють її хроматографічне розділення.

Приклад 19A

Метилловий естер {8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



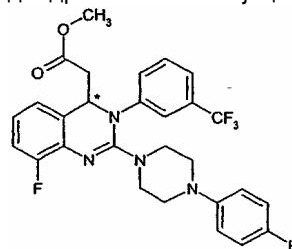
Виходячи із 92,5мг (0,2ммоль) імінофосфорану із прикладу 10A згідно із загальною робочою ме-

тодиною [G] одержують 50мг (45% від теор.) продукту.

РХВТ (метод 1):  $U_4=4,81$ хв.

Приклад 20A

Метилловий естер {8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



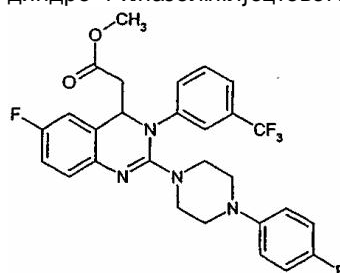
Цю сполуку (715мг, 14% від теор.) як енантіомер А одержують внаслідок виділення енантіомеру із 3,84г сполуки із прикладу 19A.

РХВТ (метод 1):  $U_4=4,81$ хв.

МС (ESI-поз.):  $m/z=544,9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 21A

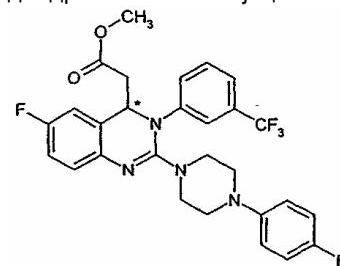
Метилловий естер {6-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



Виходячи із 100мг (0,28ммоль) імінофосфорану із прикладу 11A згідно із загальною робочою методикою [G] одержують 58мг (39% від теор.) продукту.

РХВТ (метод 1):  $U_4=4,80$ хв.

Метилловий естер {6-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



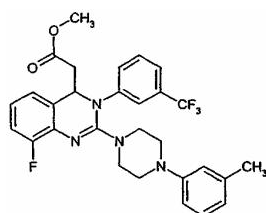
Цю сполуку (368мг, 17% від теор.) як енантіомер А одержують внаслідок виділення енантіомеру із 832мг сполуки із прикладу 21A.

РХВТ (метод 1):  $U_4=4,77$ хв.

МС (ESI-поз.):  $m/z=544,9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 23A

Метилловий естер {8-фтор-2-[4-(3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



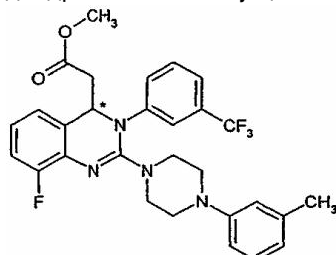
Виходячи із 93мг (0,2ммоль) імінофосфорану із прикладу 10А згідно із загальною робочою методикою [G] одержують 43мг (39% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,80\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=541,0$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 24А

Метилловий естер {8-фтор-2-[4-(3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



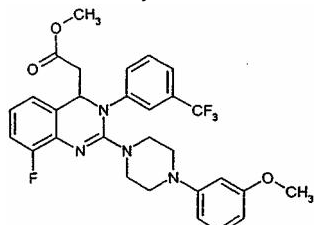
Цю сполуку (1,18г, 22% від теор.) як енантіомер А одержують внаслідок виділення енантіомеру із 3,31г сполуки із прикладу 23А.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,80\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=541,0$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 25А

Метилловий естер {8-фтор-2-[4-(3-метоксифеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



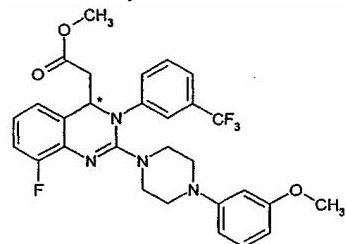
Виходячи із 93мг (0,2ммоль) імінофосфорану із прикладу 10А згідно із загальною робочою методикою [G] одержують 51мг (45% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,62\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=556,7$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 26А

Метилловий естер {8-фтор-2-[4-(3-метоксифеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



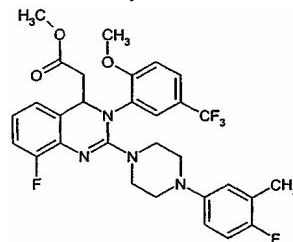
Цю сполуку (0,49г, 9% від теор.) як енантіомер А одержують внаслідок виділення енантіомеру із 5,11г сполуки із прикладу 25А.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,71\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=556,8$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 27 А

Метилловий естер {8-фтор-2-[4-(4-фтор-3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[6-метокси-3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



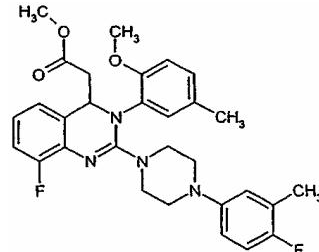
Виходячи із 1,0г (2,2ммоль) імінофосфорану із прикладу 10А, 500мг (2,31ммоль) 2-ізоціанато-1-метокси-4-(трифторметил)бензолу (приклад 17А) та 427мг (2,2ммоль) фенілпіперазину із прикладу 13А після фільтрування через силікагель (циклогексан/етилацетат 2:1 (об./об.)) одержують 1,03г (79% від теор.) сировини. Її без подальшого очищення застосовують у подальших реакціях.

PX-МС (метод 3):  $Y_4=2,55\text{хв.}, 2,66\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=589,3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 28А

Метилловий естер {8-фтор-2-[4-(4-фтор-3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[6-метокси-3-метилфеніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



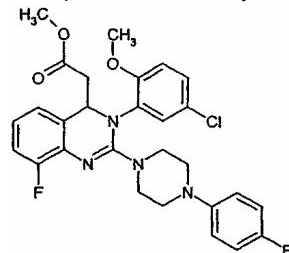
Виходячи із 0,60г (1,76ммоль) імінофосфорану із прикладу 10А, 376мг (2,31ммоль) 2-метокси-5-метилфенілізоціанату та 342мг (1,76ммоль) фенілпіперазину із прикладу 13А після очищення препаративною PXBT (метод 5) одержують 183мг (16% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,77\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=535,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 29А

Метилловий естер {8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[6-метокси-3-хлорфеніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



Виходячи із 1,0г (2,2ммоль) імінофосфорану із прикладу 10А, 423мг (2,31ммоль) 2-метокси-5-

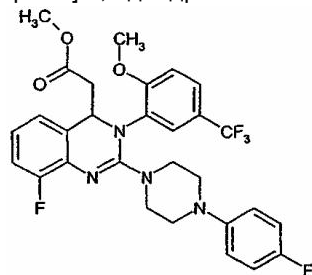
хлорфенілоціанату та 396мг (2,2ммоль) 4-фторфеніліпіразину після очищення препаративною РХВТ (метод 5) одержують 621мг (52% від теор.) продукту.

РХВТ (метод 1):  $U_4=4,75\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=541,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 30А

Метильовий естер {8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти



В 15мл дихлорметану додають 550мг (1,39ммоль) метилового естеру (2Е)-3-{3-фтор-2-[[[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]іміно]метиленаміно]феніл}-2-пропенової кислоти (приклад 18А) та 251мг (1,39ммоль) 1-(4-фторфеніл)піперазину та в присутності незначної кількості силікагелю перемішують протягом 1 години. Через 90 годин перемішування при кип'ятінні зі зворотнім холодильником продукт очищують хроматографом на силікагелі (дихлорметан, дихлорметан/етилацетат 10:1).

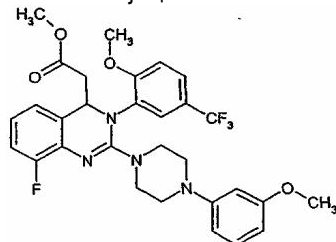
Вихід: 769мг (96% від теор.)

РХВТ (метод 1):  $U_4=4,8\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=575$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 31А

Метильовий естер {8-фтор-2-[4-(3-метоксифеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти



В 20мл дихлорметану додають 700мг (1,78ммоль) метилового естеру (2Е)-3-{3-фтор-2-[[[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]іміно]метиленаміно]феніл}-2-пропенової кислоти (приклад 18А), 341мг (1,78ммоль) 1-(3-метоксифеніл)піперазину та незначну кількість силікагелю та протягом однієї години перемішують при кімнатній температурі, а після цього протягом 35 годин при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Після очищення на силікагелі (дихлорметан, дихлорметан/етилацетат 10:1) одержують цільову сполуку.

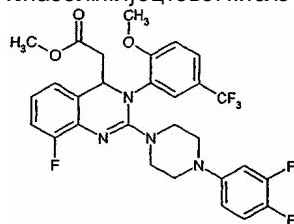
Вихід: 1012мг (97% від теор.)

РХВТ (метод 6):  $U_4=4,8\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=587$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 32А

Метильовий естер {8-фтор-2-[4-(3,4-дифторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти



В 20мл дихлорметану додають 700мг (1,78ммоль) метилового естеру (2Е)-3-{3-фтор-2-[[[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]іміно]метиленаміно]феніл}-2-пропенової кислоти (приклад 18А), 352мг (1,78ммоль) 1-(3,4-дифторфеніл)піперазину (приклад 16А) та незначну кількість силікагелю та протягом 1 години перемішують при кімнатній температурі та протягом 20 годин при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Після цього цільову сполуку очищують хроматографом на силікагелі (дихлорметан, дихлорметан/етилацетат 10:1).

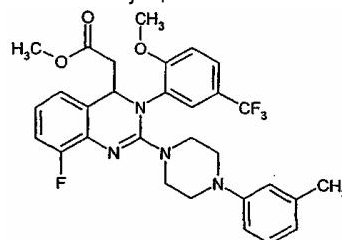
Вихід: 1027мг (97% від теор.)

РХВТ (метод 1):  $U_4=4,8\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=593$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 33А

Метильовий естер {8-фтор-2-[4-(3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти



В 300мл дихлорметану додають 11,5г (29,16ммоль) метилового естеру (2Е)-3-{3-фтор-2-[[[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]іміно]метиленаміно]феніл}-2-пропенової кислоти (приклад 18А), 5,14г (29,16ммоль) 1-(3-метилфеніл)піперазину та незначну кількість силікагелю та протягом 1 години перемішують при кімнатній температурі, а протягом наступних 20 годин при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Після очищення хроматографом на силікагелі (дихлорметан, дихлорметан/етилацетат 10:1,5:1) одержують продукт.

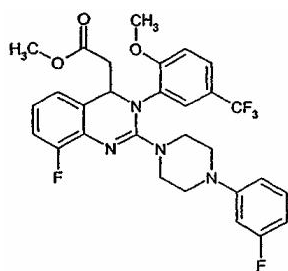
Вихід: 15,8г (95% від теор.)

РХВТ (метод 1):  $U_4=4,8\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=571$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 34А

Метильовий естер {8-фтор-2-[4-(3-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти



В 15мл дихлорметану додають 100мг (0,25ммоль) метилового естеру (2E)-3-{3-фтор-2-[[[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]іміно]метиленаміно]феніл}-2-пропенової кислоти (приклад 18A), 45,7мг (0,25ммоль) 1-(3-фторфеніл)піперазину (приклад 15A) та незначну кількість силікагелю та протягом однієї години перемішують при кімнатній температурі, а протягом наступних 20 годин при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Після очищення хроматографом на силікагелі (дихлорметан, дихлорметан/етилацетат 10:1) цільову сполуку.

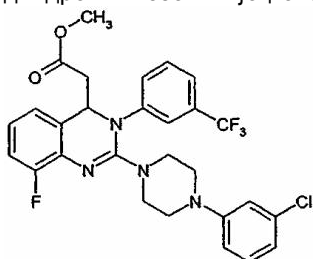
Вихід: 139,2мг (96% від теор.)

PXBT (метод 1):  $Y_c=4,8\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=575\text{ (M)}^+$

Приклад 35A

Метильовий естер {8-фтор-2-[4-(3-хлорфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти



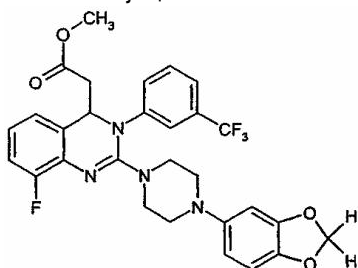
Виходячи із 93мг (0,2ммоль) імінофосфорану із прикладу 10A згідно із загальною робочою методикою [G] одержують 51мг (45% від теор.) продукту.

PX-МС (метод 3):  $Y_c=4,78\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=561\text{ (M+H)}^+$

Приклад 36 A

Метильовий естер {8-фтор-2-[4-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти

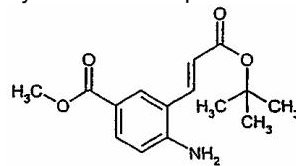


Виходячи із 4,19г (9,2ммоль) імінофосфорану із прикладу 10A згідно із загальною робочою методикою [G] одержують 3,67г (70% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_c=4,67\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=571\text{ (M+H)}^+$

Приклад 37A  
Метильовий естер 4-аміно-3-[(1E)-3-трет-бутокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл]бензойної кислоти



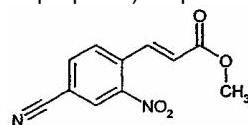
Виходячи із 25,0г (90,2ммоль) метилового естеру 4-аміно-3-йодбензойної кислоти згідно із загальною робочою методикою [A] одержують 24,3г (88% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_c=4,71\text{хв.}$

МС (ПХІ-поз.):  $m/z=295\text{ (M+NH}_4\text{)}^+$

Приклад 38A

Метильовий естер (2E)-3-(4-ціано-2-нітрофеніл)-2-пропенової кислоти



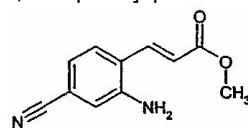
Виходячи із 3,00г (17,0ммоль) 4-ціано-2-нітробензальдегіда згідно із загальною робочою методикою [B] та перекристалізації із метанолу одержують 2,51г (63% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_c=4,06\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=233\text{ (M+H)}^+$

Приклад 39A

Метильовий естер 3-[2-аміно-7-ціанофеніл]пропенової кислоти

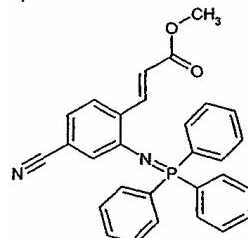


Виходячи із 1,0г (4,31ммоль) нітросполуки із прикладу 38A згідно із загальною робочою методикою [D] (але без кип'ятіння в присутності активованого вугілля) одержують 793мг (89% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_c=3,99\text{хв.}$

Приклад 40 A

Метильовий естер (2E)-3-{6-ціано-2-[(трифенілфосфораніліден)аміно]феніл}-пропенової кислоти



Виходячи із 0,75г (3,71ммоль) аміносполуки із прикладу 39A згідно із загальною робочою методикою [E] одержують 1,09г (62% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_c=4,30\text{хв.}$

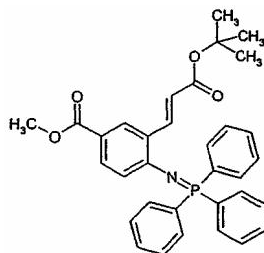
МС (ESI-поз.):  $m/z=463\text{ (M+H)}^+$

Приклад 41A

Метильовий естер 3-[(1E)-3-трет-бутокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-4-



[(трифенілфосфораніліден)аміно]бензойної кислоти



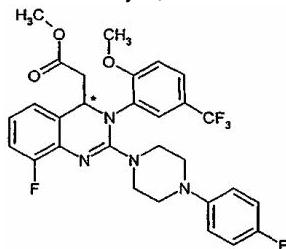
Виходячи із 19,0г (68,5ммоль) аміносполуки із прикладу 37A згідно із загальною робочою методикою [E] одержують 31,4г (85% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,69\text{хв.}$

MC (ESI-поз.):  $m/z=538\ (M+H)^+$

Приклад 42A

Метилловий естер {8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти

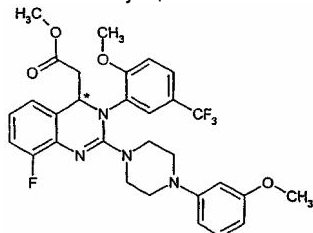


Сполуку одержують як енантіомер А шляхом хроматографічного розділення рацемату із прикладу 30A згідно з методом 15 на енантіомери. Виходячи із 231г рацемату одержують 120г цільового продукту, який безпосередньо застосовують у подальших реакціях.

MC (ESI-поз.):  $m/z=575\ (M+H)^+$

Приклад 43A

Метилловий естер {8-фтор-2-[4-(3-метоксифеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти

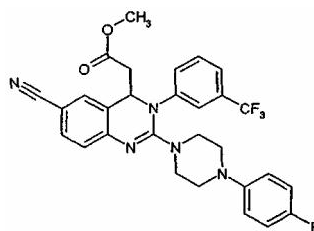


Сполуку одержують як енантіомер А шляхом хроматографічного розділення рацемату із прикладу 31A згідно з методом 15 на енантіомери. Виходячи із 231г рацемату одержують 111г (48% від теор.) цільового продукту.

MC (ESI-поз.):  $m/z=587\ (M+H)^+$

Приклад 44A

Метилловий естер {6-ціано-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



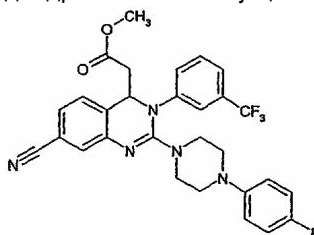
Виходячи із 400мг (0,6ммоль) імінофосфорану із прикладу 12A згідно із загальною робочою методикою [G] одержують 166мг (48% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,65\text{хв.}$

MC (ESI-поз.):  $m/z=552\ (M+H)^+$

Приклад 45A

Метилловий естер {7-ціано-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



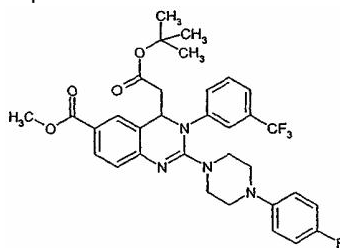
Виходячи із 1,0г (2,16ммоль) імінофосфорану із прикладу 40A згідно із загальною робочою методикою [G] одержують 1,07г (98% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,72\text{хв.}$

MC (ESI-поз.):  $m/z=552\ (M+H)^+$

Приклад 46A

Метилловий естер 4-(2-трет-бutoкси-2-оксоетил)-2-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідрохіназолін-6-карбонової кислоти



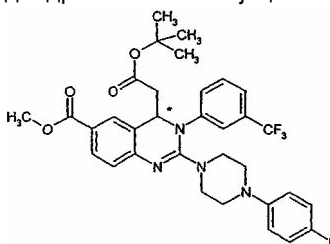
Виходячи із 4,2г (9,3ммоль) імінофосфорану із прикладу 41A згідно із загальною робочою методикою [G] одержують 3,9г (51% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=5,03\text{хв.}$

MC (ESI-поз.):  $m/z=627\ (M+H)^+$

Приклад 47A

Метилловий естер {8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



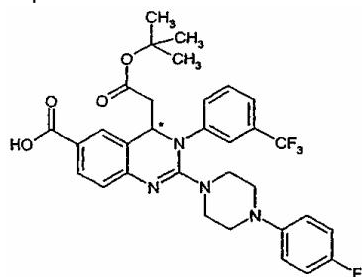
Ці сполуки (1,4мг, 20% від теор.) одержують як енантіомер А згідно зі способом виділення енантіомеру із 3,5г сполуки із прикладу 46А.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,91\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=627\text{ (M+H)}^+$

Приклад 48А

4-(2-трет-бутокси-2-оксоетил)-2-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідрохіназолін-6-карбонова кислота



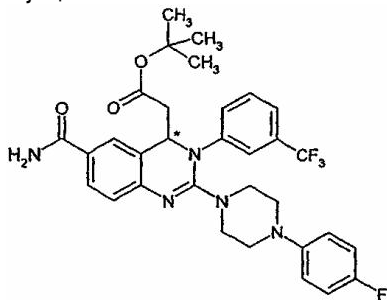
1,3г (2,0ммоль) метилового естеру карбонової кислоти із прикладу 47А розчиняють в 12мл діоксану, додають 2,4мл 1 N водного розчину гідроксиду калію та перемішують протягом 5 годин при 60°C. 1N водним розчином соляної кислоти встановлюють значення рН=4, реакційну суміш згущують та очищують препаративною PXBT. Одержують 580мг (48% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,85\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=613\text{ (M+H)}^+$

Приклад 49А

Трет-бутиловий естер {6-(амінокарбоніл)-2-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідрохіназолін-4-іл}оцтової кислоти



560мг (0,9ммоль) карбонової кислоти із прикладу 48А, 2,6ммоль хлориду алюмінію, 1,1ммоль 1-гідрокси-1Н-бензотриазолгідрату та 1,1ммоль N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодііміду суспендують в ДМФ. Додають 2,6ммоль N,N-діізопропіламіну та протягом 16 го-

дин перемішують при кімнатній температурі. У реакційну суміш додають 20мл етилацетату та промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. У об'єднаних водних фазах встановлюють значення рН=8 та екстрагують етилацетатом. Після цього об'єднані органічні фази промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію та згущують. Одержують 548мг (97% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_4=4,73\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=612\text{ (M+H)}^+$

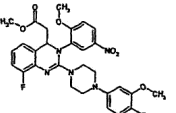
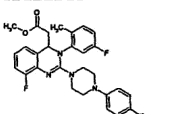
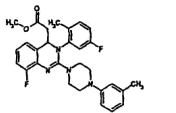
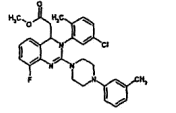
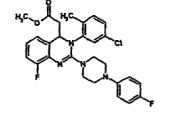
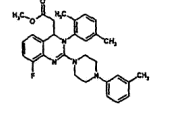
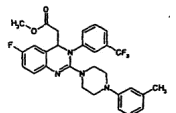
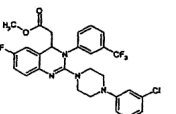
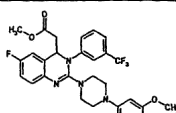
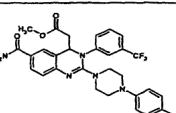
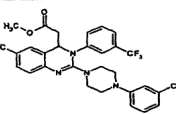
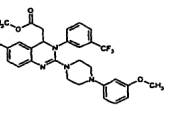
Сполуки із прикладів 50А - 112А, вказані в таблиці 1, можуть бути одержані згідно із загальними робочими методиками [А] - [G] із відповідних вихідних сполук.

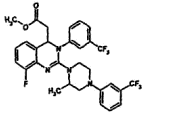
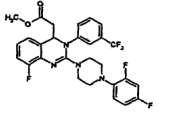
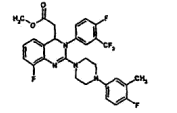
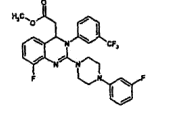
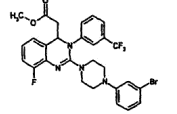
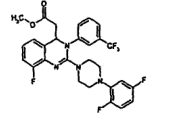
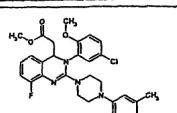
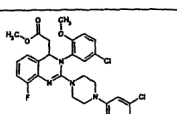
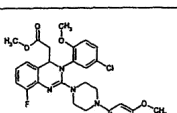
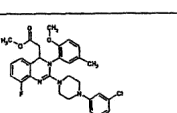
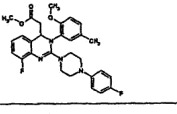
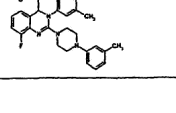
Таблиця 1

Приклад №	Структура	КТ [хв.]	Метод PXBT	МС ESI поз. [M + H] <sup>+</sup>
50А		4.53	1	561 [M+H-Cl] <sup>+</sup>
51А		4.22	1	556 [M+H-Cl] <sup>+</sup>
52А		4.36	1	552 [M+H-Cl] <sup>+</sup>
53А		4.37	1	572 [M+H-Cl] <sup>+</sup>
54А		4.54	1	549 [M+H-Cl] <sup>+</sup>

55A		4.27	1	568 [M+H-HCl] <sup>+</sup>
56A		4.30	1	538
57A		4.28	1	518
58A		4.41	1	538
59A		4.82	1	557
60A		4.61	1	549 [M+H-HCl] <sup>+</sup>
61A		4.89	1	517
62A		4.81	6	605
63A		4.60	6	591
64A		4.85	6	591
65A		4.92	6	609
66A		4.83	1	603

67A		4.78	1	587
68A		5.13	1	563
69A		4.76	1	563
70A		4.81	1	581
71A		5.21	1	581
72A		5.12	1	575
73A		4.98	1	559
74A		4.86	1	591
75A		4.86	6	593
76A		4.94	1	547
77A		4.82	1	539
78A		4.92	1	589

79A		4.57	1	582
80A		2.38	3	495
81A		1.95	9	491
82A		1.97	9	507
83A		1.93	9	511
84A		1.90	9	487
85A		4.87	1	541
86A		4.91	1	561
87A		4.76	1	557
88A		4.65	1	552
89A		4.77	1	568
90A		4.62	1	564

91A		5.00	1	609
92A		4.70	1	563
93A				577
94A		4.74	1	545
95A		4.90	1	605
96A		4.83	1	563
97A		4.82	1	537
98A		4.90	1	557
99A		4.81	1	553
100A				
101A		4.78	1	521
102A		4.73	1	517

103A		3.10	16	533
104A		2.75	17	555
105A		2.95	17	555
106A		4.74	1	545
107A		4.93	1	541
108A		5.08	1	575
109A		4.88	1	563
110A		4.54	1	531 [M+H-Cl] <sup>+</sup>
111A		4.54	1	571 [M+H-Cl] <sup>+</sup>

#### Приклади виконання

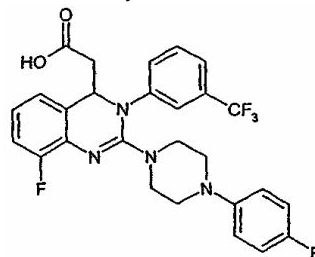
Загальна робоча методика ГНІ: омилення естеру хіназолілоцтової кислоти

1,0 еквівалент естеру хіназолілоцтової кислоти розчиняють в діоксані та додають 5,0 еквівалент 1N розчину їдкого натру. Суміш перемішують протягом 16 годин при 80°C та після завершення реакції (контроль реакції за допомогою аналітичної РХВТ) суміш згущують. Після цього залишок поміщають у воду та 1N розчином соляної кислоти встановлюють значення pH=5. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають незначною кількістю води та діетилового етеру та сушать у високому вакуумі при кімнатній температурі. В разі необхідності, осад можна фільтрувати картриджем Extrelut, промивають етилацетатом, а фільтрат згущують. Якщо чистота продукту є не досить високою, його очищують препаративною РХВТ на

оберненій фазі (метод 2 або метод 5) або на силікагелі сумішшю циклогексан/етилацетат.

#### Приклад 1

{8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтова кислота



Виходячи із 37мг (0,07ммоль) метилового естеру із прикладу 19A згідно із загальною робочою методикою [H] одержують 29мг (80% від теор.) продукту.

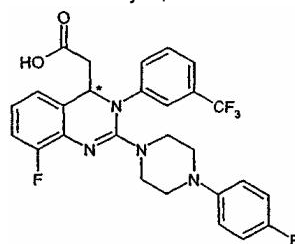
РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,49\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=530,7$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [м.ч.] = 7,59 (с, 1H); 7,45 (т, 1H); 7,37 (т, 2H); 7,02-6,95 (м, 3H); 6,93-6,85 (м, 4H); 5,24 (дд, 1H); 2,98 (дш, 4H); 2,91 (дш, 4H); 2,73 (дд, 1H); 2,54 (дд, 1H).

#### Приклад 2

{8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



Виходячи із 695мг (1,27ммоль) метилового естеру із прикладу 20A згідно із загальною робочою методикою [H] одержують 488мг (64% від теор.) продукту.

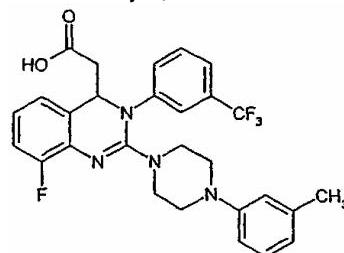
РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,59\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=530,8$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [м.ч.] = 7,60 (с, 1H); 7,47-7,40 (м, 3H); 7,03-6,86 (м, 7H); 5,26-5,23 (м, 1H); 3,60-3,52 (м, 4H); 2,99-2,90 (м, 4H); 2,75 (дд, 1H); 2,56 (дд, 1H).

#### Приклад 3

{8-фтор-2-[4-(3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтова кислота



Виходячи із 34мг (0,06ммоль) метилового естеру із прикладу 23A згідно із загальною робочою методикою [H] одержують 30мг (90% від теор.) продукту.

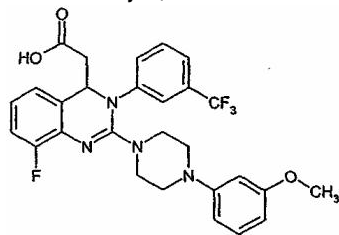
РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,56$ хв.

МС (ESI-поз.):  $m/z=526,9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.ч.] = 7,64 (с, 1H); 7,53 (т, 1H); 7,44-7,34 (м, 2H); 7,11-6,90 (м, 3H); 6,72-6,59 (м, 4H); 5,33-5,25 (м, 1H); 3,52 (дш, 4H); 3,02 (дш, 4H); 2,69-2,55 (м, 2H, частково під ДМСО-сигналом); 2,23 (с, 3H).

Приклад 4

{8-фтор-2-[4-(3-метоксифеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтова кислота



Виходячи із 36мг (0,07ммоль) метилового естеру із прикладу 25А згідно із загальною робочою методикою [Н] та після хроматографії (метод 2) одержують 28мг (77% від теор.) продукту.

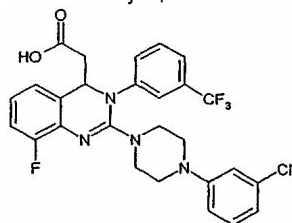
РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,46$ хв.

МС (ESI-поз.):  $m/z=542,9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.ч.] = 7,67 (с, 1H); 7,54 (т, 1H); 7,45-7,38 (м, 2H); 7,14-6,94 (м, 3H); 6,51-6,35 (м, 4H); 5,35-5,25 (м, 1H); 3,69 (с, 3H); 3,50 (дш, 4H); 3,06 (дш, 4H); 2,58-2,52 (м, 2H).

Приклад 5

{8-фтор-2-[4-(3-хлорфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтова кислота



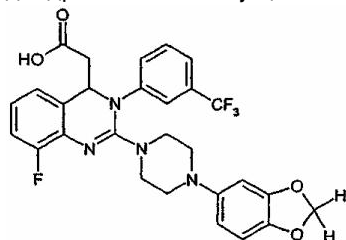
Виходячи із 38мг (0,07ммоль) метиловий естер із прикладу 35А згідно із загальною робочою методикою [Н] одержують 25мг (66% від теор.) продукту.

РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,64$ хв. МС (ESI-поз.):  $m/z=546,9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.ч.] = 7,66 (с, 1H); 7,52 (т, 1H); 7,38 (дд, 2H); 7,20 (т, 1H); 7,10-6,78 (м, 6H); 5,33-5,26 (м, 1H); 3,51 (дш, 4H); 3,11 (дш, 4H); 2,61-2,55 (м, 2H).

Приклад 6

{8-фтор-2-[4-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтова кислота



Виходячи із 173мг (0,30ммоль) метилового естеру із прикладу 36А згідно із загальною робочою методикою [Н] одержують 79мг (46% від теор.) продукту.

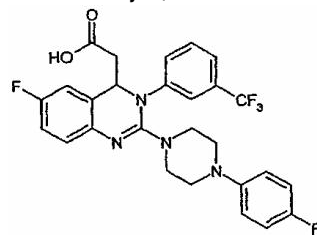
РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,44$ хв.

МС (ESI-поз.):  $m/z=557,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [м.ч.] = 7,47 (с, 1H); 7,42-7,34 (м, 3H); 7,03-6,89 (м, 2H); 6,79 (д, 1H); 6,64 (д, 1H); 6,41 (д, 1H); 6,22 (дд, 1H); 5,87 (с, 2H); 5,20-5,15 (м, 1H); 3,59 (с, 3H); 2,94-2,85 (м, 5H); 2,59 (дд, 1H).

Приклад 7

{6-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтова кислота



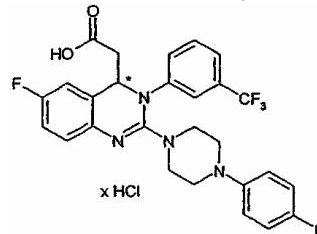
Виходячи із 42мг (0,08ммоль) метилового естеру із прикладу 21А згідно із загальною робочою методикою [Н] одержують 34мг (76% від теор.) продукту.

РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,63$ хв.

МС (ESI-поз.):  $m/z=530,9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 8

Гідрохлорид {6-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти



Виходячи із 350мг (0,64ммоль) естеру із прикладу 22А згідно із загальною робочою методикою [Н] одержують 284мг (83% від теор.) продукту.

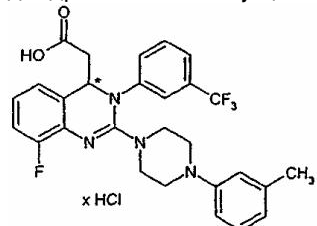
РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,53$ хв.

МС (ESI-поз.):  $m/z=530,8$  ( $M+H-HCl$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [м.ч.] = 7,62 (с, 1H); 7,51-7,48 (м, 1H); 7,43-7,41 (д, 1H); 7,26-7,23 (м, 1H); 7,04-6,95 (м, 2H); 6,91-6,85 (м, 3H); 5,23 (дд, 1H); 3,55 (сш, 3H); 3,02-2,9 (м, 1H); 2,94 (сш, 4H); 2,80 (дд, 1H).

Приклад 9

Гідрохлорид {8-фтор-2-[4-(3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти



Виходячи із 1,10г (1,93ммоль) естеру із прикладу 24А згідно із загальною робочою методикою [Н] одержують 1,04г (91% від теор.) продукту. Виділення енантіомерів за методом 4 одержують продукт як енантіомер А.

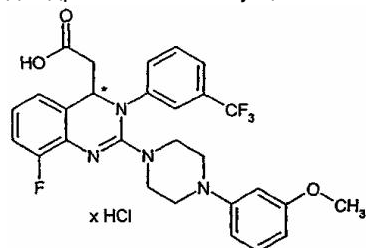
РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,68\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=526,9$  ( $M+H-HCl$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [м.ч.] = 7,61 (с, 1Н); 7,49-7,38 (м, 3Н); 7,10-6,89 (м, 4Н); 6,71-6,65 (м, 3Н); 5,26 (дд, 1Н); 3,60-3,52 (м, 4Н); 3,03-2,95 (м, 4Н); 2,76 (дд, 1Н); 2,57 (дд, 1Н); 2,25 (с, 3Н).

Приклад 10

Гідрохлорид {8-фтор-2-[4-(3-метоксифеніл)-1-піперазиніл]-3-[3-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти



Виходячи із 437мг (0,79ммоль) естеру із прикладу 26А згідно із загальною робочою методикою [Н] одержують 344мг (72% від теор.) продукту.

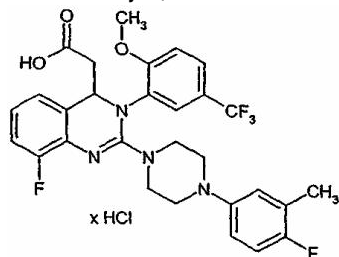
РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,48\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=543,0$  ( $M+H-HCl$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [м.ч.] = 7,61 (с, 1Н); 7,49-7,38 (м, 3Н); 7,14-6,89 (м, 4Н); 6,47-6,39 (м, 3Н); 5,26 (дд, 1Н); 3,72 (с, 1Н); 3,60-3,54 (м, 4Н); 3,07-3,00 (м, 4Н); 2,77 (дд, 1Н); 2,57 (дд, 1Н).

Приклад 11

Гідрохлорид {8-фтор-2-[4-(4-фтор-3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[6-метокси-3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти



Виходячи із 1,03г (1,75ммоль) сировини естеру із прикладу 27А згідно із загальною робочою методикою [Н] та після хроматографії за методом 5, а також розчинення продукту у суміші метанол/1N розчин соляної кислоти та подальшого випаровування розчинника одержують 283мг (22% від теор.) гідрохлориду.

РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,58\text{хв.}$

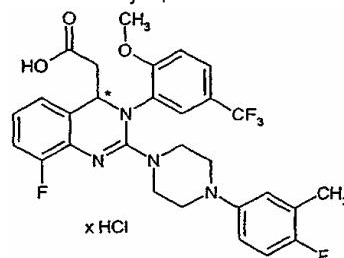
МС (ESI-поз.):  $m/z=575,2$  ( $M+H-HCl$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [м.ч.] = 8,17 (с, 0,66Н); 7,69 (д, 1Н); 7,55-7,30 (м, 1Н); 7,27-7,24 (м, 2Н); 7,16 (д, 0,6Н); 7,09-7,04 (м, 2Н); 5,33-5,27, 5,12-5,06 (2 х м, 1Н); 4,08-3,35 (м, 4Н); 3,69 (с, 3Н); 3,30-3,22 (м, 1Н); 2,80-2,76 (м, 1Н); 2,25 (с, 3Н).

Приклад 12

Гідрохлорид {8-фтор-2-[4-(4-фтор-3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[6-метокси-3-

(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти



Перед виділенням енантіомеру 268мг гідрохлориду із прикладу 11 поміщають у дихлорметан, а органічну фазу двічі екстрагують насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Об'єднані водні фази екстрагують дихлорметаном, об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують, а розчинник відганяють у вакуумі. Одержують 204мг (86% від теор.) вільної основи. Після виділення енантіомеру (метод 4) та очищення препаративною РХВТ (метод 5), а також подальшого розчинення продукту в суміші метанол/1N розчин соляної кислоти та випаровування розчинника одержують 80мг (78% від теор.) енантіомеру А.

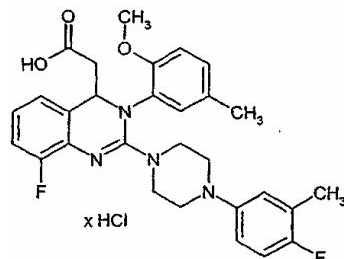
РХВТ (метод 6):  $Y_4=4,66\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=575,2$  ( $M+H-HCl$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [м.ч.] = 8,17 (с, 0,66Н); 7,69 (д, 1Н); 7,45-7,30 (м, 1Н); 7,24 (д, 2Н); 7,15 (д, 0,7Н); 7,08-7,01 (м, 2Н); 5,32-5,27, 5,11-5,07 (2 х м, 1Н); 4,06-3,50 (м, 4Н); 3,68 (с, 3Н); 3,33-3,24 (м, 1Н); 2,77-2,72 (м, 1Н); 2,24, 2,23 (2 х с, 3Н).

Приклад 13

Гідрохлорид {8-фтор-2-[4-(4-фтор-3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[6-метокси-3-метилфеніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти



Виходячи із 183мг (0,34ммоль) сировини естеру із прикладу 28А згідно із загальною робочою методикою [Н] та після хроматографії за методом 5, а також подальшого розчинення продукту у суміші метанол/1N розчин соляної кислоти та випаровування розчинника одержують 135мг (67% від теор.) гідрохлориду.

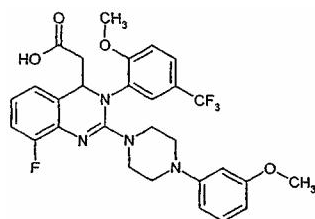
РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,67\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=521,2$  ( $M+H-HCl$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [м.ч.] = 7,69-7,42 (м, 4Н); 7,25-7,06 (м, 5Н); 6,93-6,78 (м, 1Н); 5,24-5,21, 5,06-5,03 (2 х м, 1Н); 4,00-3,35 (м, 8Н); 3,21-3,08 (м, 1Н); 3,01-2,77 (м, 1Н); 2,34, 2,20 (2 х с, 3Н); 2,26 (с, 3Н).

Приклад 14

{8-фтор-2-[4-(3-метоксифеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтова кислота



В 40мл діоксану при кімнатній температурі додають 878мг (1,5ммоль) метилового естеру {8-фтор-2-[4-(3-метоксифеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти (приклад 31А) та 179,6мг (4,49ммоль) гідро хлориду натрію та протягом 2 годин перемішують при 50°C. Після цього встановлюють значення рН=4 - 5. Продукт відфільтровують, промивають водою та сушать у вакуумі.

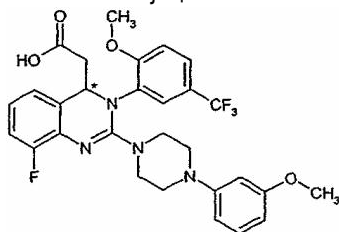
Вихід: 801мг (93% від теор.)

PXBT (метод 1):  $Y_c=4,5\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=573 \text{ (M+H)}^+$

Приклад 15

{8-фтор-2-[4-(3-метоксифеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтова кислота



Після енантіомерного виділення (метод 11) 500мг рацемату (приклад 14) сировину очищують хроматографом на силікагелі, після цього розчиняють в 1N розчині їдкого натру та екстрагують діетиловим етером. Після підкислення 1N розчином соляної кислоти продукт відфільтровують та сушать у вакуумі.

Вихід: 105мг (21% від теор.)

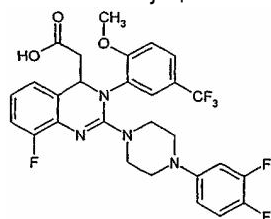
МС (ESI-поз.):  $m/z=573 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-ЯМР}$  (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.ч.] = 2,4-2,5 (м, 1Н); 2,7-3,1 (м, 5Н); 3,3-3,6 (м, 4Н); 3,7 (с, 3Н); 3,7-3,9 (с<sub>ш</sub>, 3Н); 4,8-5,05 (с<sub>ш</sub>, 1Н); 6,3-6,4 (м, 2Н); 6,4-6,5 (м, 1Н); 6,8-7,65 (м, 6Н); 12,5 (с<sub>ш</sub>, 1Н).

В разі необхідності, цільовий продукт одержують шляхом перетворення естеру, що не містить енантіомери, із прикладу 43А згідно із загальною робочою методикою [Н]. Виходячи із 111г (0,19моль) естеру одержують 69г (63% від теор.) цільового продукту.

Приклад 16

{8-фтор-2-[4-(3,4-дифторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтова кислота



В 40мл діоксану поміщають 881мг (1,49ммоль) метилового естеру {8-фтор-2-[4-(3,4-дифторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти (приклад 32А) та 178мг (4,46ммоль) гідрохлориду натрію та протягом 2 годин перемішують при 50°C. Після підкислення 1N розчином соляної кислоти продукт відсмокчують, промивають водою та сушать у вакуумі.

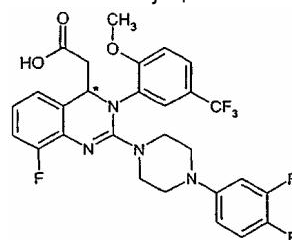
Вихід: 775мг (90% від теор.)

PXBT (метод 1):  $Y_c=4,5\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=579 \text{ (M+H)}^+$

Приклад 17

{8-фтор-2-[4-(3,4-дифторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)-феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтова кислота



Після енантіомерного виділення (метод 12) 500мг (0,86ммоль) рацемату (приклад 16) сировину очищують хроматографом на силікагелі (дихлорметан, дихлорметан/метанол 20:1, 10:1), після цього розчиняють в 1N розчині їдкого натру та екстрагують діетиловим етером. Після підкислення 1N розчином соляної кислоти продукт відфільтровують та сушать у вакуумі. У водній фазі за допомогою 1N розчину соляної кислоти встановлюють значення рН=4 - 5, продукт відфільтровують, промивають водою та сушать у вакуумі.

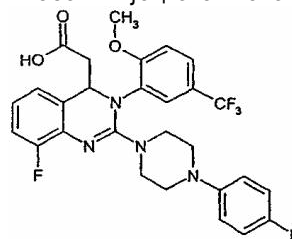
Вихід: 86мг (17% від теор.)

МС (ESI-поз.):  $m/z=579 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-ЯМР}$  (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.ч.] = 2,6-3,1 (м, 6Н); 3,25-3,6 (м, 4Н); 3,75 (с<sub>ш</sub>, 3Н); 4,85 (с<sub>ш</sub>, 1Н); 6,6-6,7 (м, 1Н); 6,7-7,7 (м, 9Н); 12,5 (с<sub>ш</sub>, 1Н).

Приклад 18

{8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтова кислота



В 800мл діоксану поміщають 15г (26,11ммоль) метилового естеру {8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтової кислоти (приклад 30А) та 3,13г (78,32ммоль) гідроксиду натрію та протягом 4 годин перемішують при 50°C. Після віддистильовання розчинника залишок розчиняють в 500мл води, підкислюють, а осад відсмокчують. Продукт промивають водою та сушать у вакуумі.

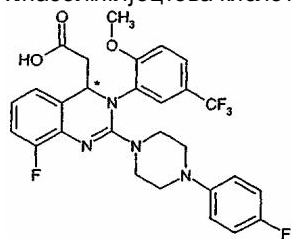
Вихід: 14,5г (99% від теор.)

PXBT (метод 1):  $Y_c=4,5\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=561 \text{ (M+H)}^+$



Приклад 19  
{8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтова кислота



Виділяють 14,2г (25,33ммоль) рацемату (приклад 18) (метод 13). Сировину розчиняють в 250мл 0,5N розчину гідроксиду натрію та при екстрагуванні очищують діетиловим етером. Після підкислення водної фази соляною кислотою продукт відфільтровують, промивають водою та сушать у вакуумі.

Вихід: 5,85г (41% від теор.)

МС (ESI-поз.):  $m/z=561$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

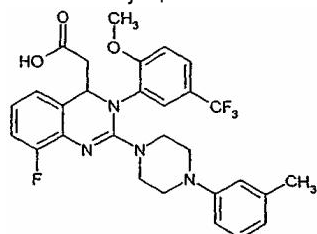
PXBT (метод 1):  $Y_c=4,5$ хв.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [м.ч.] = 2,6-3,0 (м, 6H); 3,3-3,6 (м, 4H); 3,6-4,0 (с<sub>ш</sub>, 3H); 4,8-5,2 (с<sub>ш</sub>, 1H); 6,7-7,75 (м, 10H); 12,2-12,8 (с<sub>ш</sub>, 1H).

В разі необхідності, цільовий продукт одержують шляхом перетворення естеру, що не містить енантіомери, із прикладу 42А згідно із загальною робочою методикою [Н]. Виходячи із 120г (0,21ммоль) естеру одержують 96г (81% від теор.) цільового продукту.

Приклад 20

{8-фтор-2-[4-(3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтова кислота



В 40мл діоксану поміщають 892мг (1,56ммоль) метилового естеру {8-фтор-2-[4-(3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти (приклад 33А) та 187,6мг (4,69ммоль) гідроксиду натрію та протягом 2 годин перемішують при 50°C. Після видалення розчинника залишок поміщають у воду та 1N розчином соляної кислоти встановлюють значення рН=4 - 5. Після від фільтрування продукт промивають водою та сушать у вакуумі.

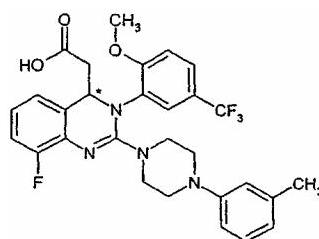
Вихід: 788мг (91% від теор.)

МС (ESI-поз.):  $m/z=557$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

PXBT (метод 6):  $Y_c=4,5$ хв.

Приклад 21

{8-фтор-2-[4-(3-метилфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтова кислота



Виділення енантіомеру (метод 13) відбувається із 500мг (0,9ммоль) рацемату (приклад 20). Після цього сировину розчиняють в 1N розчині їдкого натру, екстрагують діетиловим етером, а у водній фазі 1N розчином соляної кислоти встановлюють значення рН=4 - 5. Продукт відсмоктують, промивають водою та сушать у вакуумі.

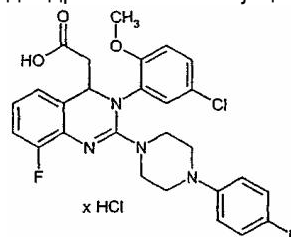
Вихід: 104мг (21% від теор.)

МС (ESI-поз.):  $m/z=557$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [м.ч.] = 2,2 (с<sub>ш</sub>, 3H); 2,35-2,5 (м, 1H); 2,6-3,1 (м, 5H); 3,3- 3,6 (м, 4H); 3,8 (с<sub>ш</sub>, 3H); 4,9 (с<sub>ш</sub>, 1H); 6,5-6,7 (м, 3H); 6,8-7,7 (м, 7H); 12,6 (с<sub>ш</sub>, 1H).

Приклад 22

Гідрохлорид {8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[6-метокси-3-хлорфеніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



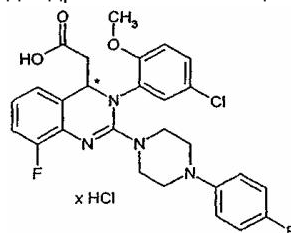
Виходячи із 621мг (1,15ммоль) естеру із прикладу 29А згідно із загальною робочою методикою [Н] та після очищення препаративною PXBT (метод 5) та упарювання із сумішшю метанол/1N розчин соляної кислоти одержують 330мг (51% від теор.) продукту.

PXBT (метод 1):  $Y_c=4,58$ хв.

МС (ESI-поз.):  $m/z=527,0$  ( $M+H-HCl$ )<sup>+</sup>

Приклад 23

Гідрохлорид {8-фтор-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[6-метокси-3-хлорфеніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл}оцтової кислоти



Виходячи із 320мг (0,06ммоль) рацемату із прикладу 22 після хроматографічного виділення енантіомеру (метод 4), а також розчинення продукту у суміші метанол/1N розчин соляної кислоти та подальшого випаровування розчинника одержують 174мг (50% від теор) гідрохлориду.

PXBT (метод 1):  $Y_c=4,51$ хв.

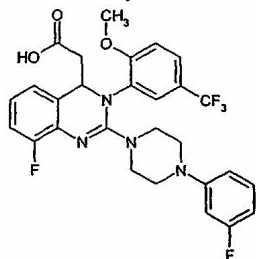
МС (ESI-поз.):  $m/z=527,1$  ( $M+H-HCl$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [м.ч.] = 7,29 (дд, 1H); 7,19-7,11 (м, 2H); 7,01-6,94 (м, 4H); 6,87-

6,83 (м, 2H); 5,08 (т, 1H); 3,67 (с, 3H); 3,56 (с, 4H); 3,03-2,92 (м, 5H); 2,72 (дд, 1H).

Приклад 24

(8-фтор-2-[4-(3-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтова кислота



В 15мл діоксану поміщають 117мг (0,2ммоль) метилового естеру {8-фтор-2-[4-(3-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл] оцтової кислоти (приклад 34А) та 0,61мл 1N розчину їдкого натру та протягом 3 годин перемішують при 50°C. Після видалення розчинника залишок поміщають у воду та 1N розчином соляної кислоти встановлюють значення рН=3-4. Осад відсмоктують, промивають водою та сушать у вакуумі.

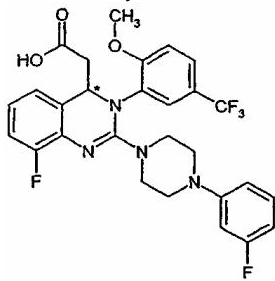
Вихід: 76мг (67% від теор.)

РХВТ (метод 1):  $Y_4=4,6\text{хв}$ .

МС (ESI-поз.):  $m/z=561$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Приклад 25

{8-фтор-2-[4-(3-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолініл]оцтова кислота



52мг (0,09ммоль) рацемату (приклад 24) розділяють на енантіомери (метод 13). Після цього сировину очищують хроматографом на силікагелі (оцтова кислота, дихлорметан/метанол 10:1) та сушать у вакуумі.

Вихід: 12,3мг (24% від теор.)

РХ-МС (метод 7):  $Y_4=2,50\text{хв}$ .

МС (ESI-поз.):  $m/z=561$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

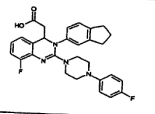
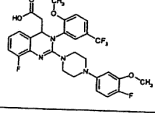
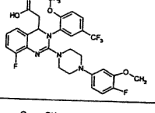
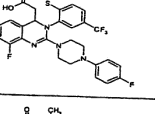
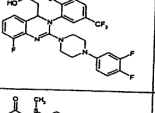
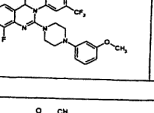
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [м.ч.] = 2,35-2,5 (м, 1H); 2,7-3,1 (м, 5H); 3,3-3,6 (м, 4H); 3,8 (сш, 3H); 4,8-4,9 (м, 1H); 6,45-6,6 (м, 1H); 6,6-6,7 (м, 2H); 6,8-6,9 (м, 2H); 6,98-7,1 (м, 1H); 7,1-7,6 (м, 4H); 12, 4 (сш, 1H).

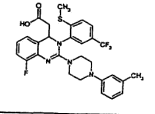
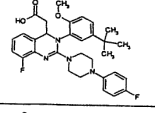
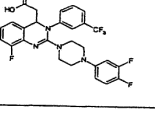
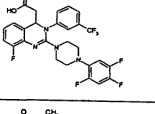
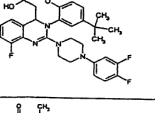
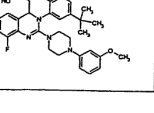
Сполуки із прикладів 26 - 34, вказані в таблиці 2, можуть бути одержані згідно із загальними робочими методиками [А] - [Н] із відповідних вихід-

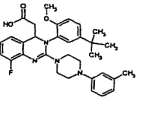
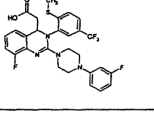
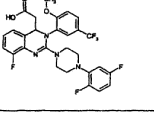
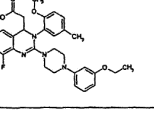
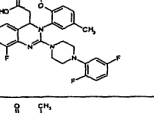
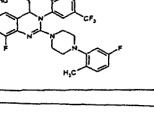
них сполук, а сполука із прикладу 35 - як описано у додатку до таблиці 2.

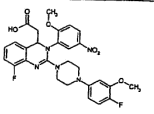
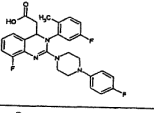
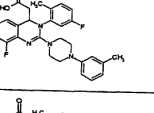
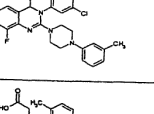
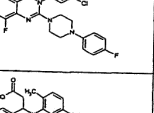
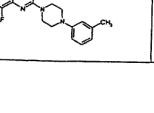
Таблиця 2

Приклад №	Структура	Молекулярна вага [г/моль]	Вихідна сполука приклад	КТ [хв.]	Метод РХВТ	МС
26		597.0	50А	4.53	1	561 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
27		592.0	51А	4.22	1	556 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
28		588.0	52А	4.36	1	552 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
29		608.4	53А	4.37	1	572 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
30		584.9	54А	4.54	1	548 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
31		604.0	55А	4.27	1	568 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
32		537.5	56А	4.30	1	538 [M+H] <sup>+</sup>
33		517.5	57А	4.28	1	518 [M+H] <sup>+</sup>
34		537.5	58А	4.41	1	538 [M+H] <sup>+</sup>
35		565.0	89	4.47	1	529 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
36		584.9	60А	4.61	1	549 [M+H- HCl] <sup>+</sup>

37		502.6	61A	4.6	1	503 [M+H] <sup>+</sup>
38		590.6	62A	4.6	6	591 [M+H] <sup>+</sup>
39		590.6	63A	4.53	1	591 [M+H] <sup>+</sup>
40		576.6	64A	4.5	6	577 [M+H] <sup>+</sup>
41		594.6	65A	4.5	6	595 [M+H] <sup>+</sup>
42		588.6	66A	4.4	6	589 [M+H] <sup>+</sup>

43		572.6	67A	4.5	6	573 [M+H] <sup>+</sup>
44		548.6	68A	4.9	1	549 [M+H] <sup>+</sup>
45		548.5	69A	4.67	1	549 [M+H] <sup>+</sup>
46		566.5	70A	4.60	1	567 [M+H] <sup>+</sup>
47		566.6	71A	4.9	1	567 [M+H] <sup>+</sup>
48		560.7	72A	4.8	1	561 [M+H] <sup>+</sup>

49		544.7	73A	5.0	1	545 [M+H] <sup>+</sup>
50		576.6	74A	4.6	1	577 [M+H] <sup>+</sup>
51		578.5	75A	4.7	1	579 [M+H] <sup>+</sup>
52		532.6	76A	4.6	1	561 [M+H] <sup>+</sup>
53		524.5	77A	4.5	1	525 [M+H] <sup>+</sup>
54		574.6	78A	4.7	1	575 [M+H] <sup>+</sup>

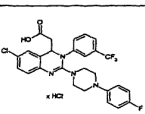
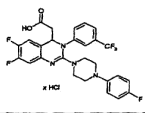
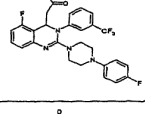
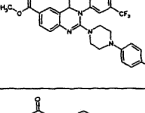
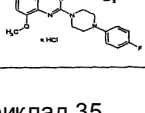
55		567.6	79A	4.3	1	568 [M+H] <sup>+</sup>
56		494.5	80A	2.77	10	495 [M+H] <sup>+</sup>
57		490.6	81A	1.94	9	491 [M+H] <sup>+</sup>
58		507.0	82A	1.97	9	507 [M+H] <sup>+</sup>
59		511.0	83A	1.93	9	511 [M+H] <sup>+</sup>
60		486.6	84A	1.90	9	487 [M+H] <sup>+</sup>

61		526.5	85A	4.69	1	527 [M+H] <sup>+</sup>
62		545.0	86A	3.57	8	547 [M+H] <sup>+</sup>
63		542.5	87A	3.37	8	543 [M+H] <sup>+</sup>
64		574.0	88A	4.43	1	538 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
65		590.4	89A	4.58	1	554 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
66		586.0	90A	4.41	1	550 [M+H- HCl] <sup>+</sup>

67		594.5	91A	4.82	1	595 [M+H] <sup>+</sup>
68		548.5	92A	4.66	1	549 [M+H] <sup>+</sup>
69		562.5	93A	4.74	1	563 [M+H] <sup>+</sup>
70		530.5	94A	4.62	1	531 [M+H] <sup>+</sup>
71		591.4	95A	4.76	1	591 [M+H] <sup>+</sup>
72		548.5	96A	4.63	1	549 [M+H] <sup>+</sup>

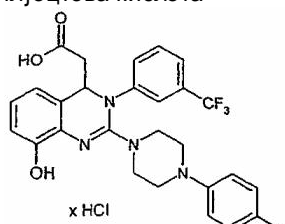
73		523.0	97A	4.65	1	523 [M+H] <sup>+</sup>
74		543.4	98A	4.67	6	543 [M+H] <sup>+</sup>
75		539.0	99A	4.56	6	539 [M+H] <sup>+</sup>
76		559.5	100A	4.63	6	523 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
77		506.6	101A	4.52	6	507 [M+H] <sup>+</sup>
78		539.0	102A	4.63	6	503 [M+H- HCl] <sup>+</sup>

79		555.0	103A	4.41	6	519 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
80		577.5	104A	4.53	6	541 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
81		541.0	105A	4.68	1	541 [M+H] <sup>+</sup>
82		537.5	45A	4.52	1	538 [M+H] <sup>+</sup>
83		530.5	106A	4.51	1	531 [M+H] <sup>+</sup>
84		526.5	107A	4.70	1	527 [M+H] <sup>+</sup>

85		583.4	108A	4.61	1	547 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
86		585.0	109A	4.82	1	549 [M+H- HCl] <sup>+</sup>
87		530.5	110A	4.54	1	531 [M+H] <sup>+</sup>
88		570.6	111A	4.54	1	571 [M+H] <sup>+</sup>
89		579.0	59A	4.60	1	543 [M+H- HCl] <sup>+</sup>

## Приклад 35

{2-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]-8-гідрокси-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідрокіназолін-4-іл}оцтова кислота



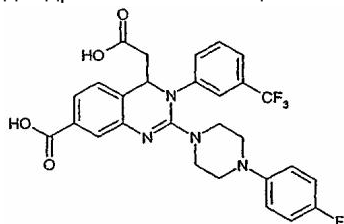
80мг (0,14ммоль) метилового етеру (приклад 89) розчиняють в 2мл дихлорметану та при 0°C додають 0,41ммоль 1М розчину трибромиду бору в дихлорметані. Суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі, додають наступні 0,82ммоль розчину трибромиду бору та через 24 години додають ще 1,23ммоль. Суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, виливають реакційну суміш на лід та додають 5мл 1N водного розчину соляної кислоти. Суміш екстрагують 25мл етилацетату. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, згущують та очищують препаративною РХВТ. Одержують 50мг (63% від теор.) продукту.

РХВТ (метод 1):  $Y_c=4,47\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=529$  (M+H-HCl)<sup>+</sup>

## Приклад 90

{7-гідроксикарбоніл-2-[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]-3-[5-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідро-4-хіназолінілоцтова кислота



100мг (0,16ммоль) естеру із прикладу 45А суспендують у напівконцентрованому розчині соляної кислоти, та реакційну суміш перемішують протягом 42 годин при 90°C. Після охолодження 20%-ним розчином їдкою натру встановлюють значення рН=4, утворений залишок відфільтровують, промивають водою та сушать у вакуумі.

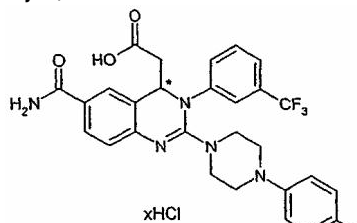
Вихід: 64мг (66% від теор.)

РХВТ (метод 1):  $Y_c=4,38\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=557$  (M+H)<sup>+</sup>

## Приклад 91

Гідрохлорид {6-(амінокарбоніл)-2-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-3,4-дигідрокіназолін-4-іл}оцтова кислота



500мг (0,8ммоль) трет-бутилового естеру із прикладу 49А та 8мл 4М розчину хлороводню суспендують в діоксані, та реакційну суміш протягом 16 годин перемішують при кімнатній температурі. Суспензію згущують та сушать у вакуумі.

Вихід: 564мг (99% від теор.)

РХВТ (метод 1):  $Y_c=4,25\text{хв.}$

МС (ESI-поз.):  $m/z=556$  (M+H-HCl)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [м.ч.]=12,94 (с<sub>ш</sub>, 1H); 8,11 (с, 1H); 8,03-7,95 (м, 2H); 7,92-7,65 (м, 4H); 7,09-6,91 (м, 4H); 5,50 (дд, 1H); 4,38-4,12 (м, 4H); 3,17-3,06 (м, 5H); 2,81 (дд, 1H)!

В. Оцінка фізіологічної ефективності

Дію in vitro сполук згідно з винаходом можна визначити при проведенні такого дослідження:

Дослідження цитопатогенної дії проти ЛЦМВ (цитомегаловірусу людини)

Досліджувані сполуки застосовують як 50 мілімолярний (мМ) розчин у диметилсульфоксиді (ДМСО). Ganciclovir®, Foscarnet® та Cidofovir® використовують як сполуки для порівняння. Після додавання відповідно 2мкл 50, 5, 0,5 та 0,05мМ розчину ДМСО у кожні 98мкл середовища культур з ряду 2А-Н суміш розріджують у співвідношенні 1:2 відповідно 50мкл середовища до ряду 11 планшети, що містить 96-лунок. Лунки ряду 1 та 2 містять відповідно по 50мкл середовища. Після цього у лунки піпеткою додають відповідно 150мкл суспензії  $1 \times 10^4$  клітин (фібробластів крайньої плоти людини [ФКПЛ]) (ряд 1= контрольна група), а в ряди 2 - 12 - суміш ФКПЛ-клітин, інфікованих та неінфікованих ЛЦМВ (М.О.І.=0,001 - 0,002), тобто 1 - 2 інфіковані клітини на 1000 неінфікованих клітин. Ряд 12 (без речовини) застосовують як вірусну контрольну групу. Кінцева концентрація становить 250 - 0,0005мкМ. Планшети протягом 6 днів інкубують при 37°C/5% CO<sub>2</sub>, тобто до повного зараження всіх клітин у вірусній контрольній групі (100% цитопатогенний ефект [ЦПЕ]). Після цього лунки фіксують та підфарбовують шляхом додавання суміші формаліну та барвника Гімзи (30хв.),

промивають бідистильованою водою та при 50°C сушать у сушильній шафі. Потім планшети візуально оцінюють за допомогою мікроскопу (Plaque Multiplier фірми Technomara).

Дослідження планшетів дають такі показники:

$CC_{50}$  (ФКПЛ)=концентрація речовини в мкМ, при якій у порівнянні із необробленою контрольною групою клітин не спостерігається видимого цитостатичного впливу на клітини;

$EC_{50}$  (ЛЦМВ)=концентрація речовини в мкМ, яка призупиняє ЦПЕ (цитопатичний ефект) на 50% у порівнянні із необробленою вірусною контрольною групою;

ПС (показник селективності)= $CC_{50}$  (ФКПЛ)/ $EC_{50}$  (ЛЦМВ)

Показники дослідження *in vitro* для сполук згідно з винаходом наведені нижче в таблиці А:

Таблиця А

Приклад №	ФКПЛ $CC_{50}$ [мкМ]	ЛЦМВ $EC_{50}$ [мкМ]	ПС ЛЦМВ
2	12	0,016	750
9	15	0,02	750
15	31	0,002	15500
19	17	0,002	8947
23	24	0,002	12632
29	47	0,07	671

Придатність сполук згідно з винаходом для лікування інфекцій ЛЦМВ можна продемонструвати на основі такої моделі:

ЛЦМВ, модель Xenograft-Gelfoam®

Тварини:

У комерційних тваринників закуповують мишей жіночої статі віком 3 - 4 тижні (16 - 18г), які страждають на імунodefіцит, Fox Chase SCID, або Fox Chase SCID-NOD, або SCID-бежеві (Taconic M+B, Jackson, USA). Тварин тримають у стерильних умовах (включаючи корм) в ізоляторах.

Вирощування вірусу:

Цитомегаловірус людини (ЛЦМВ), Stamm Davis або AD169, вирощують *in vitro* на ембріональних фібробластах крайньої плоти людини (клітини ФКПЛ). Після зараження клітин ФКПЛ різними інфекціями (М. О. І) 0,01 - 0,03 заражені клітини через 5 - 10 днів збирають та в присутності мінімального есенціального середовища (MEM), 10% фетальної сироватки теляти (ФСТ) та 10% ДМСО зберігають при -40°C. Після кількарязового розрідження заражених клітин здійснюють оцінку титрів на планшетах, що мають 24 лунки, до злиття клітин ФКПЛ після інтравітального зафарбовування нейтральним червоним.

Підготовка губок, трансплантація, обробка та оцінка:

1×1×1см колагенові губки [Gelfoam®; фірма Pease & Lorey, Best. -Nr. 407534; K. T. Chong et al., Abstracts of 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S.439] спочатку зволожують саліном, забуференим фосфатом (ЗФС), пухирці повітря видаляють деаерацією та зберігають у MEM+ 10% ФСТ.

1×10<sup>6</sup> заражених вірусом клітин ФКПЛ (зараження ЛЦМВ-Девіса або ЛЦМВ AD169 М. О.

I=0.03) через 3 години після зараження відділяють та по краплях додають в 20мкл MEM, 10% ФСТ на вологу губку. Через приблизно 16 годин заповнені інфікованими клітинами губки інкубують в 25мкл PBS/0,1% BSA/1мМ DTT 5нг/мкл основного Фактору Росту Фібробласту (оФРФ). Для трансплантації хворих на імунodefіцит мишей наркотизують авертином або сумішшю кетамін/ксилазин/азепромазин, волоссяний покрив на спині вибривають, епідерміс надрізають на 1 - 2см та під шкіру трансплантують вологі губки. Операційні рани обробляють спеціальним клеєм. Через 6 годин після трансплантації можна здійснювати першу обробку мишей (у день операції мишей обробляють лише один раз). У наступні дні мишей обробляють протягом 8 днів тричі на день (у 7.00, 14.00 та 19.00 годин), двічі на день (у 8.00 та 18.00 годин) або один раз на день (у 14 годин) шляхом перорального застосування речовини. Добова доза становить, наприклад, 3, або 10, або 30, або 60, або 100 мг/кг ваги тіла тварини, об'єм нанесення 10мл/кг ваги тіла. Речовини застосовують у формі 0,5%-ної суспензії тилози та 2% ДМСО або 0,5%-ної суспензії тилози. Через 9 днів після трансплантації та 16 годин після останньої обробки речовиною тварин безболісно умертвляють, а губку видаляють. Інфіковані вірусом клітини вивільняють із губки перетравлюванням колагеназою (330од./1,5мл) та зберігають в присутності MEM, 10% фетальної сироватки теляти та 10% ДМСО при -140°C. Оцінку здійснюють після кількарязового розрідження заражених клітин при титруванні на планшетах, що мають 24 лунки, до злиття клітин ФКПЛ після інтравітального зафарбовування нейтральним червоним. Визначають кількість інфікованих клітин або інфекційних частин вірусу після обробки речовиною у порівнянні із обробленою плацебо контрольною групою.

Дослідження інгібувальної активності по відношенню до СYP

Для дослідження механізму (незворотного) інгібування СYP3A4 досліджувану речовину у різних концентраціях разом із мікросомами печінки людини (2мг/мл мікросомального протеїну) інкубують у буферному розчині фосфату калію рН7,4 при застосуванні системи, яка генерує NADPH, (NADP<sup>+</sup>, 6-фосфат глюкози та глюкоза-6-фосфатдигідрогеназа) при 37°C.

У різні проміжки часу беруть 2 різні аліквоти інкубованої речовини.

Першу аліквоту у співвідношенні 1:50 інкубують у новому інкубаційному розчині (буферний розчин фосфату, система, яка генерує NADPH, та 10мкМ мідазоламу) протягом 10 хвилин при 37°C. Після цього інкубовану аліквоту разом із ацетонітрилом поміщають на лід, гранулюють у центрифугі у присутності 15000г протеїну, а залишок за допомогою РХВТ/МС аналізують на утворення 1'-гідроксимідазоламу.

Другу аліквоту разом із ацетонітрилом поміщають на лід та за допомогою РХВТ/УФ/МС аналізують на вміст досліджуваної речовини.

На основі результаті двох аналітичних досліджень визначають типові для незворотного інгібування параметри ( $K_{інертне}$ ,  $K_i$  та показник розподілу

г) та таким чином оцінюють досліджувану речовину [див. A. Madan, et al., in A. D. Rodrigues (ed.) "Drug-Drug Interaction" in "Drugs and the Pharmaceutical Science", Vol.116, ISBN 0-8247-0283.2, Marcel Dekker Inc., New York, 2002.].

С. Приклади виконання Фармацевтичних композицій

Сполуки згідно з винаходом можуть бути таким чином перетворені на фармацевтичні композиції:

Таблетки:

Склад:

100мг сполуки з прикладу 1, 50мг лактози (моногідрат), 50мг кукурудзяного крохмалю (природного), 10мг полівінілпіролідону (PVP 25) (фірми BASF, Ludwigshafen, Deutschland) та 2мг стеарату магнію.

Вага таблетки: 212мг, діаметр: 8мм, радіус вигину: 12мм.

Одержання:

Суміш із активної речовини, лактози та крохмалю гранулюють із використанням 5%-ного водного розчину (м/м) PVP. Після сушки гранулят протягом 5 хвилин змішують зі стеаратом магнію. Цю суміш пресують за допомогою звичайного пресу (формат таблетки див. вище). Орієнтовним показ-

ником для пресування обирають зусилля пресування 15кН.

Суспензія для перорального застосування:

Склад:

1000мг сполуки із прикладу 1, 1000мг етанолу (96 %), 400мг родігелю (ксантанова смола фірми FMC, Pennsylvania, USA) та 99г води.

Разова доза 100мг сполуки згідно з винаходом відповідає 10мл суспензії для перорального застосування.

Одержання:

Родігель суспендують в етанолі, у суспензію додають активну речовину. При перемішуванні додають воду, перемішують до завершення набухання родігелю приблизно протягом 6 годин.

Розчин для застосування внутрішньо:

10 - 500мг сполуки з прикладу 1, 15г поліетиленгліколю 400 та 250г води для ін'єкції.

Одержання:

Сполуку з прикладу 1 разом з поліетиленгліколем 400 при перемішуванні розчиняють у воді. Розчин стерильно фільтрують (діаметр пор 0,22мкм) та в асептичних умовах виливають у стерилізовані нагріванням пляшки для інфузії та закривають їх пробками та ковпачками з відігнутими краями.