

У живих істот, включаючи ссавців, гістамін, ендogenousний фактор з фізіологічною активністю, діє як нейротрансмітер і має глибоко проникну фармакологічну дію [див., наприклад, Life science, Vol.17, p.503 (1975)].

Імуногістохімічні дослідження ясно показали, що гістамінергічна (продукція) сома присутня в соскоподібних відростках ядер в області позаду гіпоталамуса, гістамінергічні нервові волокна поширені на дуже великій ділянці в мозку, що говорить про те, що гістамін має множину різних фармакологічних дій [див., наприклад, Journal of Comprehensive Neurology, Vol.273, p.283].

Присутність гістамінергічного нерва в соскоподібних відростках ядер в області позаду гіпоталамуса дає підставу передбачити, що гістамін відіграє особливо важливу роль в церебральній функції контролю фізіології гіпоталамуса, тобто в ритмах неспання, внутрішній секреції, споживанні їжі/води і сексуальній поведінці [див., наприклад, Progress in Neurobiology, Vol.63, p.637 (2001)].

Той факт, що існують проростання гістамінергічних нервових волокон в ті області мозку, які пов'язані із збереженням стану неспання (наприклад, кора головного мозку), дає підставу передбачити, що гістамін відіграє певну роль в підтримці стану неспання або в циклі неспання-сон. Також той факт, що існують проростання гістамінергічних нервових волокон у багато які периферичні структури, такі як гіпокамп або мигдалеподібний комплекс, дає підставу передбачити, що він відіграє певну роль в регуляції автономної нервової системи і емоцій, контролі мотивації, пізнавальної функції і пам'яті.

Після того як гістамін вивільняється з клітин, продукує гістамін, він взаємодіє зі специфічними полімерами, званими рецепторами, на поверхні клітинної оболонки або в мішеневих клітинах, що і забезпечує його фармакологічний ефект і регуляцію функцій організму. До теперішнього часу відомі чотири типи гістамінових рецепторів. Внаслідок різних фармакологічних і фізіологічних досліджень було виявлено, що гістамінові H3 рецептори беруть участь у функції центральних і периферичних нервів [див., наприклад, Trends in Pharmacological Science, Vol.8, p.24 (1986)], протягом останніх декількох років були ідентифіковані гени гістамінових H3 рецепторів людини і гризунів [див., наприклад, Molecular Pharmacology, Vol.55, p.1101 (1999)].

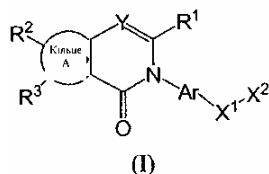
Було показано, що гістамінові H3 рецептори присутні в центрі пресинаптичної мембрани периферичних нервових клітин, функціонуючи як ауторецептори, контролюючи вивільнення гістаміну, а також контролюючи вивільнення інших нейротрансмітерів. Зокрема, було повідомлення, що агоністи, антагоністи або зворотні агоністи гістамінових H3 рецепторів регулюють вивільнення гістаміну, норадреналіну, серотоніну, ацетилхоліну або допаміну з синаптичних закінчень. Наприклад, вивільнення нейротрансмітерів, таких як (R)-(α)-метилгістамін, пригнічується агоністами і активується антагоністами або зворотними агоністами, наприклад, такими як тіоперамід [див., наприклад, Trends in Pharmacological Science, Vol.19, p.177(1998)].

Тому метою даного винаходу є забезпечення нових речовин, які мають антагонізм (дія по інгібуванню сполучання гістаміну з гістаміновими H3 рецепторами) або зворотний агонізм (дія по пригніченню постійної активності гістамінових H3 рецепторів) гістамінових H3 рецепторів, тобто нових речовин, які діють як антагоністи або зворотні агоністи гістамінових H3 рецепторів в живому організмі.

Автори даного винаходу виявили, що конденсовані 4-оксопіримідинові похідні діють як антагоністи або зворотні агоністи гістамінових H3 рецепторів, і на основі таких відкриттів вони вийшли на даний винахід.

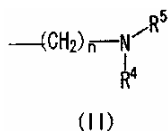
Для досягнення вказаної вище мети, даним винаходом представлені сполуки, описані в пп. (1)-(45), або їх солі:

(1) Сполука, представлена формулою (I):

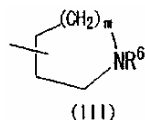


де

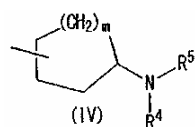
Ag являє собою бівалентну групу, утворену видаленням двох атомів водню з бензолу, піримідину, піридину, гіазолу, оксазолу, піразолу, тіадіазолу або тіофену (ця бівалентна група може бути додатково заміщена атомом галогену, нижчим алкокси (ця нижча алкоксигрупа може бути додатково заміщена галогеном), гідрокси або нижчим алкілом); X^1 являє собою атом азоту, атом сірки або атом кисню; R^1 являє собою 5- або 6-членну гетероарильну групу, яка містить 1-4 гетероатоми, вибраних з азоту, сірки і кисню, гетероарилалкільну групу (гетероарил в цій групі має значення, визначене вище), лінійний або розгалужений нижчий алкіл (ця нижча алкільна група може бути додатково заміщена гідрокси, галогеном, алкокси, алілокси або аралкілокси), феніл, аралкіл, алкокси, алкілтіо або нижчий алкіламіно; кільце А являє собою 5- або 6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1 або 2 атоми азоту або сірки в кільці, або бензольне кільце; R^2 і R^3 можуть бути однаковими або відмінними один від одного, і кожний являє собою водень, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, нітро, ціано, гідрокси, нижчий алкілсульфоніл, галоген, нижчий алкіл (ця нижча алкільна група може бути додатково заміщена галогеном), нижчий циклоалкіл (ця нижча циклоалкільна група може бути додатково заміщена галогеном), нижчий алкокси (ця нижча алкоксигрупа може бути додатково заміщена галогеном або гідрокси), нижчий циклоалкокси (ця нижча циклоалкоксигрупа може бути додатково заміщена галогеном), арилокси, аралкілокси, гетероарилокси, гетероарилалкілокси, арил, гетероарил, арилкарбамоїл, гетероарилкарбамоїл, арилалкілкарбамоїл, гетероарилалкілкарбамоїл, моно-нижчий алкілкарбамоїл, ди-нижчий алкілкарбамоїл, нижчий алкілкарбоксамід, арилкарбоксамід, гетероарилкарбоксамід, арилалкілкарбоксамід, гетероарилалкілкарбоксамід, алканойл, арилкарбоніл, арилалкілкарбоніл, форміл, гідрокси, алкілтіо, алкоксикарбоніламіно, нижчий алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, алкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, аралкіл, алканойламіно або алканойлалкіламіно; Y являє собою СН або атом азоту; $-X^2$ являє собою групу, представлену формулою (II):



(де R^4 і R^5 можуть бути однаковими або відмінними один від одного, і кожний являє собою нижчу алкільну групу (ця нижча алкільна група може бути додатково заміщена галогеном) або циклоалкільну групу, або R^4 , R^5 і атом азоту, взяті разом, можуть утворювати 5-8-членне моноциклічне кільце (це моноциклічне кільце може бути заміщене атомом галогену, оксогрупою або нижчою алкільною групою, яка сама може бути заміщена галогеном), або 6-10-членне біциклокільце, п являє собою ціле число, що має значення від 2 до 4, і $(\text{CH}_2)_n$ може бути заміщений нижчою алкільною групою, яка містить 1-3 атоми вуглецю), формулою (III):



(де m являє собою ціле число, яке має значення від 0 до 4, і R^6 являє собою нижчу алкільну або циклоалкільну групу), або формулою (IV):



(де символи мають значення, визначені вище), за умови, що формула (I) виключає 3-[4-(2-діетиламіноетокси)феніл]-2-метил-3Н-хіназолін-4-он, 3-[4-(2-диметиламіноетокси)феніл]-2-метил-3Н-хіназолін-4-он, 2-метил-3-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)феніл]-3Н-хіназолін-4-он, 3-[4-(3-диметиламінопропокси)феніл]-2-метил-3Н-хіназолін-4-он, 3-[4-(3-діетиламінопропокси)феніл]-2-метил-3Н-хіназолін-4-он і 3-[2-(2-діетиламіноетокси)феніл]-2-метил-3Н-хіназолін-4-он,

або її фармацевтично прийнятна сіль;

(2) Сполука за п. (1), де кільце А являє собою бензольне кільце, піридинове кільце або піримідинове кільце, або її фармацевтично прийнятна сіль;

(3) Сполука за п. (1), де кільце А являє собою бензольне кільце або піридинове кільце, або її фармацевтично прийнятна сіль;

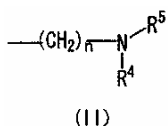
(4) Сполука за пп. (1), (2) або (3), де щонайменше один з R^2 і R^3 являє собою атом водню, або її фармацевтично прийнятна сіль;

(5) Сполука за пп. (1), (2) або (3), де один з R^2 і R^3 являє собою атом водню, а інший являє собою атом водню, атом галогену, нижчий алкіл (ця нижча алкільна група може бути додатково заміщена галогеном), нижчий алкокси (ця нижча алкоксигрупа може бути додатково заміщена галогеном або гідрокси), гідрокси, арил (ця арильна група може бути додатково заміщена нижчим алкілом), гетероарил, нижчий алкілкарбоксамід, арилкарбоксамід, арилалкілкарбоксамід або нижчий алкілсульфоніламіно, або її фармацевтично прийнятна сіль;

(6) Сполука за пп. (1), (2) або (3), де один з R^2 і R^3 являє собою атом водню, а інший являє собою атом водню, атом галогену, нижчий алкіл (ця нижча алкільна група може бути додатково заміщена галогеном) або нижчий алкокси (ця нижча алкоксигрупа може бути додатково заміщена галогеном), або її фармацевтично прийнятна сіль;

(7) Сполука за будь-яким з пп. (1)-(6), де Аг являє собою феніл або піримідиніл, тобто бівалентну групу, утворену видаленням двох атомів водню з бензолу або піримідину (ця бівалентна група може бути додатково заміщена атомом галогену, нижчим алкокси (ця нижча алкоксигрупа може бути додатково заміщена галогеном), гідрокси або нижчим алкілом), і n має значення 3 або 4, або її фармацевтично прийнятна сіль;

(8) Сполука за будь-яким з пп. (1)-(7), де $-\text{X}^2$ представлений формулою (II):



(де символи мають значення, визначені вище), або її фармацевтично прийнятна сіль;

(9) Сполука за п. (8), де n має значення 3 або 4, і R^4 , R^5 і атом азоту, взяті разом, утворюють 5-8-членне моноциклічне кільце (це моноциклічне кільце може мати як групу замісника атом галогену або нижчу алкільну групу, яка може бути заміщена галогеном), або її фармацевтично прийнятна сіль;

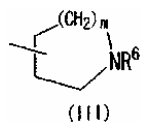
(10) Сполука за п. (8), де n має значення 3 або 4, і R^4 , R^5 і атом азоту, взяті разом, утворюють 6-10-членне біциклокільце, або її фармацевтично прийнятна сіль;

(11) Сполука за п. (8), де n має значення 3, і R^4 , R^5 і атом азоту, взяті разом, утворюють 5-8-членне моноциклічне кільце (це моноциклічне кільце може мати як групу замісника атом галогену або нижчу алкільну групу, яка може бути заміщена галогеном), або її фармацевтично прийнятна сіль;

(12) Сполука за п. (8), де n має значення 3 і R^4 , R^5 і атом азоту, взяті разом, утворюють 6-10-членне

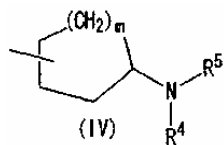
біциклокільце, або її фармацевтично прийнятна сіль;

(13) Сполука за будь-яким з пп. (1)-(7), де $-X^2$ представлений формулою (III):



(де символи мають значення, визначені вище), або її фармацевтично прийнятна сіль;

(14) Сполука за будь-яким з пп. (1)-(7), де $-X^2$ представлений формулою (IV):



(де символи мають значення, визначені вище), або її фармацевтично прийнятна сіль;

(15) Сполука за будь-яким з пп. (1)-(14), де R^1 являє собою нижчу алкільну групу, що містить 1-3 атоми вуглецю (ця нижча алкільна група може бути додатково заміщена галогеном), або фенільну групу, або її фармацевтично прийнятна сіль;

(16) Сполука за будь-яким з пп. (1)-(14), де R являє собою метил, еїл, н-пропіл, ізопропіл або трифторметил, або її фармацевтично прийнятна сіль;

(17) Сполука за п. (1), де сполука, представлена формулою (I), являє собою:

2-етил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
2-метил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
3-[4-[3-(діетиламіно)пропокси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон,
2-метил-3-[4-[3-(2-метил-1-піролідиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
3-[4-[3-(2,5-диметил-1-піролідиніл)пропокси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон,
2-метил-3-[4-[4-(1-піперидиніл)бутоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон,
3-[4-[3-(1-азепаніл)пропокси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон,
3-[4-[3-(1-азоканіл)пропокси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон,
2-метил-3-[4-[3-(2-метил-1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
2-метил-3-[4-[3-(4-метил-1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
3-[4-[3-[(2R,6S)-2,6-диметил-1-піперидиніл]пропокси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон,
2-метил-3-[4-[3-(3-метил-1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
3-[4-[3-(3,5-диметил-1-піперидиніл)пропокси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон,
2-метил-3-[3-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
3-[3-бром-4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-2-етил-4(3H)-хіназолінон,
2-метил-3-[4-[2-(1-піперидиніл)етоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон,
2,5-диметил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-2-пропіл-4(3H)-хіназолінон,
3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-2-трифторметил-4(3H)-хіназолінон,
2-ізопропіл-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
2,6-диметил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
7-хлор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
2,8-диметил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
2-етил-5-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
5-фтор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
5-хлор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
5-метокси-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
5-гідрокси-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон трифторацетат,
2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-5-трифторметил-4(3H)-хіназолінон,
7-фтор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
6-фтор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
6,7-дифтор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
6-бром-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
6-хлор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
6-метокси-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
6,7-диметокси-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
8-хлор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
8-метокси-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
2,6-диметил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
2-етил-5-метил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
5-фтор-2-метил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
2-метил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]-5-трифторметил-4(3H)-хіназолінон,
5-хлор-2-метил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
2-етил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
2,5-диметил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон,
2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]піrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он,
2-метил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]піrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он,

[illegible]

[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропоксифеніл)-4(3H)-хіназолінон або його фармацевтично прийнятну сіль;

(41) Сполука за п. (1), де сполука, представлена формулою (I), являє собою 2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропоксифеніл}піридо[2,3-d]піримідин-4(3H)-он або його фармацевтично прийнятну сіль;

(42) Сполука за п. (1), де сполука, представлена формулою (I), являє собою 5-фтор-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксифеніл)-4(3H)-хіназолінон або його фармацевтично прийнятну сіль;

(43) Сполука за п. (1), де сполука, представлена формулою (I), являє собою 2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксифеніл}піридо[4,3-d]піримідин-4(3H)-он або його фармацевтично прийнятну сіль;

(44) Сполука за п. (1), де сполука, представлена формулою (I), являє собою 6-метокси-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксифеніл)-4(3H)-хіназолінон або його фармацевтично прийнятну сіль;

(45) Сполука за п. (1), де сполука, представлена формулою (I), являє собою 6-метокси-2-метил-3-(4-{3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксифеніл)-4(3H)-хіназолінон або його фармацевтично прийнятну сіль.

Сполука або сіль за будь-яким з пп. (1)-(45) діє як антагоніст або зворотний агоніст гістамінового H3 рецептора. Іншими словами, даний винахід також представляє антагоніст або зворотний агоніст гістамінового H3 рецептора, що складається із сполуки за будь-яким з пп. (1)-(45) або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з даними самих останніх досліджень, гістамінові H3 рецептори дуже активні в рецепторних клітинах і тканинах або в мембранних фракціях, виділених з рецепторних клітин і тканин, і вони постійно активні в живому організмі (ендогенні фактори, наприклад, активність, що спостерігається за відсутності гістаміну) [див., наприклад, Nature, Vol.408, p.860]. Повідомлялося, що така постійна активність пригнічується зворотними агоністами. Наприклад, постійна активність ауторецептора пригнічується тіоперамідом або ципроксифаном, і в результаті активується вивільнення нейротрансмітерів з синаптичних закінчень, тобто вивільнення і відділення гістаміну.

На щурах, на основі того факту, що високоселективний інгібітор ферменту синтезу гістаміну (гістидиндекарбоксилази) негативно впливає на процес неспання, було показано, що дія гістаміну направлена на регулювання мотивованого неспання. У кішок введення (R)-(α)-метилгістаміну, який є агоністом гістамінового H3 рецептора, посилює глибокий повільний сон [див., наприклад, Brain Research, Vol.523, p.325 (1990)].

З іншого боку, тіоперамід, який є антагоністом або зворотним агоністом гістамінового H3 рецептора, посилює неспання дозозалежним чином. Також тіоперамід зменшує повільну хвилю REM-сну [див., наприклад, Life Science, Vol.48, p.2397 (1991)]. Крім того, тіоперамід або GT-2331, який є антагоністом або зворотним агоністом гістаміну H3, зменшує емотивну каталепсію і сон у страждаючих на нарколепсію собак [див., наприклад, Brain Research, Vol.793, p.279 (1998)].

Такі відкриття кажуть про те, що H3 рецептори беруть участь в регуляції неспання-сон і розладах сну, що дає основу передбачити, що селективні агоністи, антагоністи або зворотні агоністи H3 можуть бути корисними для профілактики і лікування розладів сну і станів, що супроводжуються розладом сну (наприклад, ідіопатична гіперсомнія, гіперсомнія, що повторюється час від часу, природжена гіперсомнія, нарколепсія, порушення, пов'язані з періодичним рухом кінцівок уві сні, синдром апное уві сні, порушення циркадного ритму, синдром хронічної втоми, порушення швидкого сну (REM-сну), старече безсоння, відсутність сну у працюючих в нічну зміну, ідіопатичне безсоння, безсоння, що повторюється час від часу, природжене безсоння, депресія і синдром інтеграції дисфункцій).

Тому сполука або сіль за будь-яким з пп. (1)-(45), яка діє як антагоніст або зворотний агоніст H3 рецептора, як передбачають, є корисною для профілактики і лікування розладів сну і станів, що супроводжуються розладом сну.

У щурів введення тіопераміду або GT-2331, який є антагоністом або зворотним агоністом гістаміну H3, лікує порушення, пов'язані з нездатністю до навчання (LD), гіперкінезією і дефіцитом уваги (ADHD) [див., наприклад, Life Science, Vol.69, p.469 (2001)]. У щурів введення (R)-(α)-метилгістаміну, який є агоністом гістамінового H3 рецептора, погіршує здатність до розпізнавання і навчання у випробуванні розпізнавання об'єкта і випробуванні пасивної перешкоди.

З іншого боку, тіоперамід, який є антагоністом або зворотним агоністом гістаміну H3, відновлює погіршення пам'яті, викликане лікарським засобом скополаміном у випробуванні індукції амнезії, дозозалежним чином [див., наприклад, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, Vol.68, p.735 (2001)].

Такі відкриття дають підстави передбачити, що антагоністи або зворотні агоністи гістамінового H3 рецептора можуть бути корисні для профілактики і лікування нездатності до запам'ятовування/навчання і захворювань, що супроводжуються нездатністю до запам'ятовування/навчання, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона або розлад дефіциту уваги/гіперкінезії.

Тому сполука або сіль за будь-яким з пп. (1)-(45), як передбачають, є корисною для профілактики і лікування нездатності до запам'ятовування/навчання і захворювань, що супроводжуються нездатністю до запам'ятовування/навчання.

У щурів інтравентрикулярне введення гістаміну пригнічує харчову поведінку, що дає підстави передбачити, що гістамін бере участь в регуляції харчової поведінки [див., наприклад, Journal of Physiology і Pharmacology Vol.49, p.191 (1998)]. Дійсно, тіоперамід, який є антагоністом або зворотним агоністом гістаміну H3, пригнічує харчову поведінку дозозалежним чином, а також сприяє вивільненню інтрацеребрального гістаміну [див., наприклад, Behavioral Brain Research, Vol.104, p.147 (1999)].

Такі відкриття дають підстави передбачити, що гістамінові H3 рецептори беруть участь в регуляції харчової поведінки, і що антагоністи або зворотні агоністи гістаміну H3 можуть бути корисними для профілактики і лікування захворювань обміну речовин, таких як порушення харчової поведінки, ожиріння, цукровий діабет, кахексія і гіперліпідемія.

Тому сполука або сіль за будь-яким з пп. (1)-(45), як передбачають, є корисною для профілактики і лікування таких захворювань обміну речовин.

У щурів введення (R)-(α)-метилгістаміну, який є агоністом гістамінового H3 рецептора, знижує базовий

діастолічний тиск дозозалежним чином. Така дія антагонізується тіоперамідом, який є антагоністом або зворотним агоністом гістаміну H3 [див., наприклад, European Journal of Pharmacology, Vol.234, p.129 (1993)].

Такі відкриття дають підстави передбачити, що гістамінові H3 рецептори беруть участь в регуляції тиску крові, серцевих скорочень і хвилинного серцево-судинного викиду, і що агоністи, антагоністи або зворотні агоністи гістамінового H3 рецептора можуть бути корисними для профілактики і лікування захворювань системи кровообігу, такої як гіпертензія і різні проблеми серця.

Тому сполука або сіль за будь-яким з пп. (1)-(45), як передбачають, є корисною для профілактики і лікування таких захворювань системи кровообігу.

У мишей тіоперамід, який є антагоністом або зворотним агоністом гістаміну H3, пригнічує судоми, викликані стимуляцією електрошоком, або епілептичні удари, викликані пентилентетразолом (PTZ), дозозалежним чином, [див., наприклад, European Journal of Pharmacology, V p.129 (1993), і Pharmacology, Biochemistry and Behavior, Vol.68, p.735 (2001)].

Такі відкриття дають підстави передбачити, що антагоністи або зворотні агоністи гістаміну H3 можуть бути корисними для профілактики і лікування епілепсії або центральних судом.

Тому сполука або сіль за будь-яким з пп. (1)-(45), як передбачають, є корисною для профілактики і лікування такої епілепсії або центральних судом.

Іншими словами, даний винахід, крім того, представляє засіб для профілактики або лікування захворювання обміну речовин, захворювання системи кровообігу або захворювання нервової системи, який містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. (1)-(45) або її фармацевтично прийнятну сіль.

Як захворювання обміну речовин, можна зазначити щонайменше одне захворювання, вибране з групи, яка включає ожиріння, цукровий діабет, порушення гормональної секреції, гіперліпідемію, подагру і ожиріння печінки.

Як захворювання системи кровообігу можна зазначити щонайменше одне захворювання, вибране з групи, яка включає стенокардію, гостру і застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда, кільцеподібний артеріосклероз, гіпертензію, захворювання нирок і порушення електролітного балансу.

Як захворювання нервової системи можна зазначити щонайменше одне захворювання, вибране з групи, яка включає розлад сну, захворювання, що супроводжується розладом сну, булімію, афективний розлад, епілепсію, деліріозний синдром, деменцію, розлад дефіциту уваги/гіперактивності, погіршення пам'яті, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, когнітивний розлад, руховий розлад, дизестезію, дизосмію, резистентність до морфіну, наркозалежність, алкогольну залежність і тремор.

Як захворювання нервової системи можна також зазначити щонайменше одне захворювання, вибране з групи, яка включає ідіопатичну гіперсомнію, гіперсомнію, що повторюється час від часу, природжену гіперсомнію, нарколепсію, періодичний рух кінцівок уві сні, синдром апное уві сні, порушення циркадного ритму, синдром хронічної втоми, порушення швидкого сну (REM-сну), старече безсоння, порушення санітарних норм сну у працюючих в нічну зміну, ідіопатичне безсоння, безсоння, що повторюється час від часу, природжене безсоння, депресію, відчуття тривоги і шизофренію.

Сполуку або сіль за будь-яким з пп. (1)-(45) можна використати в сполученні з супутнім лікарським засобом. Іншими словами, даний винахід, крім того, представляє засіб для профілактики або лікування захворювання обміну речовин, захворювання системи кровообігу або захворювання нервової системи, який містить як активні інгредієнти сполуку за будь-яким з пп. (1)-(45) або її фармацевтично прийнятну сіль і супутній лікарський засіб. У цьому випадку приклади супутнього лікарського засобу включають антидіабетичні засоби, засоби, що знижують рівень ліпідів, антигіпертензивні засоби і засоби проти ожиріння. Можна поєднувати два або більше таких супутніх лікарських засобів.

Як такий засіб для профілактики або лікування представлений також засіб для профілактики або лікування захворювання обміну речовин, захворювання системи кровообігу або захворювання нервової системи, що включає (i)-(iii):

- (i) сполуку за будь-яким з пп. (1)-(45) або її фармацевтично прийнятну сіль;
- (ii) одну або декілька сполук, вибраних з групи, яка включає (a)-(g):
 - (a) антагоніст або зворотний агоніст гістаміну H3, відмінний від (i),
 - (b) бігуанід,
 - (c) агоніст PPAR,
 - (d) інсулін,
 - (e) соматостатин,
 - (f) інгібітор α-глюкозидази і
 - (g) засоби, що посилюють секрецію інсуліну; і
- (iii) фармацевтично прийнятний носій.

Далі пояснюється термінологія, що використовується в даному описі, а потім більш детально описується сполука, яка належить до даного винаходу.

«Арильна група» означає вуглеводневу кільцеву арильну групу, що містить 6-14 атомів вуглецю, таку як феніл, нафтил, біфеніл або антріл.

«Нижча алкільна група» означає лінійну або розгалужену алкільну групу, що містить 1-6 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізоаміл, неопентил, ізопентил, 1,1-диметилпропіл, 1-метилбутіл, 2-метилбутіл, 1,2-диметилпропіл, гексил, ізогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутіл, 1,2-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 1,3-диметилбутіл, 2,3-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл, 1-етилбутіл, 2-етилбутіл, 1,2,2-триметилпропіл або 1-етил-2-метилпропіл.

«Циклоалкільна група, яка містить 3-9 атомів вуглецю» означає, наприклад, циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил або циклононіл.

«Алкоксигрупа» означає групу, де атом водню гідроксигрупи заміщений вказаною вище нижчою алкільною групою, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси, ізопентилокси, гексилокси або ізогексилокси.

«Алкілсульфонільна група» означає групу, де вказана вище алкільна група об'єднана з сульфонілом, наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл або бутилсульфоніл.

«Алкілсульфоніламіногрупа» означає групу, де один з атомів водню аміногрупи заміщений вказаною вище алкілсульфонільною групою, наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно, пропілсульфоніламіно, ізопропілсульфоніламіно, бутилсульфоніламіно, втор-бутилсульфоніламіно, трет-бутилсульфоніламіно, N-метилметилсульфоніламіно, N-метилетилсульфоніламіно, N-метилпропілсульфоніламіно, N-метилізопропілсульфоніламіно, N-метилбутилсульфоніламіно, N-метил-втор-бутилсульфоніламіно, N-метил-трет-бутилсульфоніламіно, N-етилметилсульфоніламіно, N-етилетилсульфоніламіно, N-етилпропілсульфоніламіно, N-етилізопропілсульфоніламіно, N-етилбутилсульфоніламіно, N-етил-втор-бутилсульфоніламіно або N-етил-трет-бутилсульфоніламіно.

«Цикло(нижчий алкіл)сульфонільна група» означає групу, де вказана вище «циклоалкільна група, яка містить 3-9 атомів вуглецю» об'єднана з сульфонілом, наприклад, циклопропілсульфоніл, циклобутилсульфоніл, циклопентилсульфоніл, циклогексилсульфоніл, циклогептилсульфоніл, циклооктилсульфоніл або циклононілсульфоніл.

«Аралкільна група» означає групу, де вказана вище нижча алкільна група містить одну з вказаних вище арильних груп, тобто бензил, 1-фенілетил, 2-фенілеїл, 1-нафтилметил або 2-нафтилметил.

«Гетероарильна група» означає 5-7-членне моноциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибраних з групи, що складається з кисню, сірки і азоту, або біциклічне кільце, де моноциклічне кільце конденсоване з бензольним кільцем або піридиновим кільцем, наприклад, фурил, тініл, піроліл, імідазоліл, триазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піримідиніл, піридазиніл, піразоліл, пірадиніл, хіноліл, ізохіноліл, хіназолініл, хінолідініл, хіноксаніл, цинолініл, бензоімідазоліл, імідазопіридил, бензофураніл, нафтилденіл, 1,2-бензоізоксазоліл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, оксазоліпіридил, піридіотіазоліл, ізотіазолопіридил або бензотініл.

«Атом галогену» означає фтор, хлор, бром або йод.

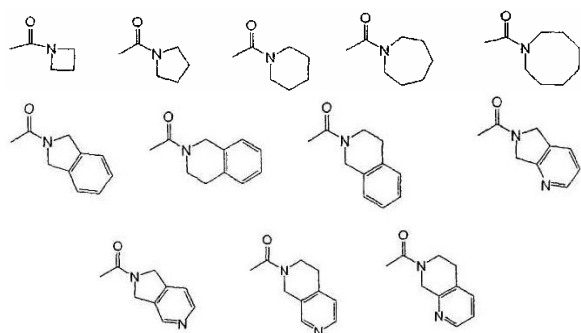
«Алкоксикарбоніламіногрупа» означає групу, де один з атомів водню в аміногрупі заміщений вказаною вище алкоксикарбонільною групою, наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, ізопропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно, втор-бутоксикарбоніламіно, трет-бутоксикарбоніламіно, пентилоксикарбоніламіно, N-метилметоксикарбоніламіно, N-метилетоксикарбоніламіно, N-метилпропоксикарбоніламіно, N-метилізопропоксикарбоніламіно, N-метилбутоксикарбоніламіно, N-метил-втор-бутоксикарбоніламіно, N-метил-трет-бутоксикарбоніламіно, N-етилметоксикарбоніламіно, N-етилетоксикарбоніламіно, N-етилпропоксикарбоніламіно, N-етилізопропоксикарбоніламіно, N-етилбутоксикарбоніламіно, N-етил-втор-бутоксикарбоніламіно або N-етил-трет-бутоксикарбоніламіно.

«Гідроксіалкільна група» означає групу, де один з атомів водню у вказаній вище нижчій алкільній групі заміщений гідроксигрупою, наприклад, гідроксиметил, гідроксіетил, 1-гідроксипропіл, 1-гідроксіетил, 2-гідроксипропіл або 2-гідрокси-1-метилетил.

«Група моно-нижчий алкілкарбамоїл» означає групу, де карбамоїльна група є монозаміщеною вказаною вище нижчою алкільною групою, наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, пропілкарбамоїл, ізопропілкарбамоїл, бутилкарбамоїл, втор-бутилкарбамоїл або трет-бутилкарбамоїл.

«Група ди-нижчий алкілкарбамоїл» означає карбамоїл, який є дизаміщеним однаковими або відмінними один від одного нижчими алкільними групами. Прикладами «груп ди-нижчий алкілкарбамоїл» є диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл, етилметилкарбамоїл, дипропілкарбамоїл, метилпропілкарбамоїл і діізопропілкарбамоїл.

«Група ди-нижчий алкілкарбамоїл» також включає 5-8-членне моноциклічне кільце, утворене атомом азоту, утворюючим карбамоїльну групу, об'єднаним з однаковими або відмінними один від одного нижчими алкільними групами, або біциклічне кільце, з яким конденсоване моноциклічне кільце з утворенням бензольного кільця або піридинового кільця. Конкретними прикладами є групи, представлені наступними формулами



«Алкіламіногрупа» означає групу, де аміногрупа є монозаміщеною вказаною вище нижчою алкільною групою, наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно, втор-бутиламіно або трет-бутиламіно.

«Діалкіламіногрупа» означає групу, де аміногрупа є дизаміщеною однаковими або відмінними один від одного нижчими алкільними групами, наприклад, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, метилпропіламіно або діізопропіламіно.

«Аміноалкільна група» означає групу, де один з атомів водню, утворюючих вказану вище алкільну групу, є заміщеним аміногрупою, наприклад, амінометил, аміноетил або амінопропіл.

«Алкоїльна група» означає групу, де вказана вище алкільна група об'єднана з карбонільною групою, наприклад, метилкарбоніл, етилкарбоніл, пропілкарбоніл або ізопропілкарбоніл.

«Алкоїламіногрупа» означає групу, де вказана вище алкоїльна група об'єднана з аміногрупою, наприклад, ацетиламіно, пропаноїламіно, бутаноїламіно, пентаноїламіно, метилацетиламіно, N-метилпропаноїламіно, N-метилбутаноїламіно, N-метилпентаноїламіно, N-етилацетиламіно, N-

етилпропаноїламіно, N-етилбутаноїламіно або N-етилпентаноїламіно.

«Моно(нижчий алкіл)амінокарбонілоксигрупа» означає карбонілоксигрупу, монозаміщену вказаною вище нижчою алкільною групою, наприклад, метиламінокарбонілокси, етиламінокарбонілокси, пропіламінокарбонілокси або ізопропіламінокарбонілокси.

«Ді(нижчий алкіл)амінокарбонілоксигрупа» означає карбонілоксигрупу, дизаміщену вказаними вище нижчими алкільними групами, наприклад, диметиламінокарбонілокси, діетиламінокарбонілокси, діізопропіламінокарбонілокси або етилметиламінокарбонілокси.

«Алкілтіогрупа» означає групу, де вказана вище алкільна група об'єднана з атомом сірки, наприклад, метилтіо, етилтіо, пропілтіо або ізопропілтіо.

«Циклоалкоксигрупа» означає групу, де атом водню гідроксигрупи заміщений цикл оал кіл ьною групою, що містить 3-9 атомів вуглецю, наприклад, циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси, циклогексилокси або циклогептилокси.

«Арилоксигрупа» означає групу, де атом кисню об'єднаний з вказаною вище арильною групою, наприклад, фенокси, нафталін-1-ілокси або нафталін-2-ілокси.

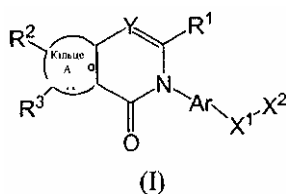
«Гетероарилоксигрупа» означає групу, де вказана вище гетероарильна група об'єднана з оксигрупою, наприклад, група фуран-2-ілокси, фуран-3-ілокси, тіофен-2-ілокси, тіофен-3-ілокси, 1H-пірол-3-ілокси, 1H-імідазол-2-ілокси, 1H-імідазол-4-ілокси, 3H-імідазол-4-ілокси, 4H-[1,3,4]триазол-3-ілокси, 2H-[1,2,4]триазол-3-ілокси, 1H-[1,2,4]триазол-3-ілокси, тіазол-2-ілокси, тіазол-4-ілокси, тіазол-5-ілокси, піридин-2-ілокси, піридин-3-ілокси, піридин-4-ілокси, піримідин-2-ілокси, піримідин-4-ілокси, піримідин-5-ілокси, піридазин-3-ілокси, піридазин-4-ілокси, 2H-піразол-3-ілокси, 1H-піразол-4-ілокси, 1H-піразоліл-3-окси, піразин-3-ілокси, піразин-4-ілокси, хінолін-2-ілокси, хінолін-3-ілокси, хінолін-4-ілокси, ізохінолін-1-ілокси, ізохінолін-3-ілокси, ізохінолін-4-ілокси, хіназолін-2-ілокси, хіназолініл-3-ілокси, хіноксалін-2-ілокси, хіноксалін-3-ілокси, цинолін-3-ілокси, цинолін-4-ілокси, 1H-бензімідазол-2-ілокси, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-5-ілокси, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-ілокси, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-7-ілокси, бензо[d]ізоксазол-4-ілокси, бензо[d]ізоксазол-5-ілокси, бензо[d]ізоксазол-6-ілокси, бензоксазол-4-ілокси, бензоксазол-5-ілокси або бензоксазол-6-ілокси.

«Гетероарилалкільна група» означає групу, де вказана вище гетероарильна група об'єднана з вказаною вище алкільною групою, наприклад, фуран-3-ілметил, фуран-2-ілметил, фуран-3-ілетил, фуран-2-ілетил, фуран-3-ілпропіл, фуран-2-ілпропіл, тіофен-3-ілметил, тіофен-2-ілметил, тіофен-3-ілетил, тіофен-2-ілетил, тіофен-3-ілпропіл, тіофен-2-ілпропіл, 1H-пірол-3-ілметил, 1H-пірол-2-ілметил, 1H-пірол-3-ілетил, 1H-пірол-2-ілетил, 1H-пірол-3-ілпропіл, 1H-пірол-2-ілпропіл, 1H-імідазол-4-ілметил, 1H-імідазол-2-ілметил, 1H-імідазол-5-ілметил, 1H-імідазол-4-ілпропіл, 1H-імідазол-2-ілпропіл, 1H-імідазол-5-ілпропіл, 1H-[1,2,3]триазол-4-ілметил, 1H-[1,2,3]триазол-5-ілметил, 1H-[1,2,3]триазол-4-ілетил, 1H-[1,2,3]триазол-5-ілетил, 1H-[1,2,3]триазол-4-ілпропіл, 1H-[1,2,3]триазол-5-ілпропіл, 1H-[1,2,4]триазол-3-ілметил, 1H-[1,2,4]триазол-5-ілметил, 1H-[1,2,4]триазол-3-ілетил, 1H-[1,2,4]триазол-5-ілетил, 1H-[1,2,4]триазол-3-ілпропіл, 1H-[1,2,4]триазол-5-ілпропіл, тіазол-4-ілметил, тіазол-3-ілметил, тіазол-2-ілметил, тіазол-4-ілетил, тіазол-3-ілетил, тіазол-2-ілетил, тіазол-4-ілпропіл, тіазол-3-ілпропіл, тіазол-2-ілпропіл, [1,2,4]тіадіазол-3-ілметил, [1,2,4]тіадіазол-3-ілетил, [1,2,4]тіадіазол-3-ілпропіл, [1,2,4]тіадіазол-5-ілметил, [1,2,4]тіадіазол-5-ілетил, [1,2,4]тіадіазол-5-ілпропіл, [1,3,4]тіадіазол-2-ілметил, [1,3,4]тіадіазол-2-ілетил або [1,3,4]тіадіазол-2-ілпропіл.

«Моноарилкарбамоїльна група» означає карбамоїльну групу, монозаміщену вказаною вище арильною групою, наприклад, фенілкарбамоїл.

Далі більш детально описується сполука, представлена вказаною вище формулою (I), що належить до даного винаходу.

Спочатку розкриваються символи, які використовуються в формулі (I)



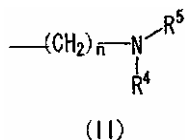
(де символи мають вказані вище значення).

Ar являє собою феніл, піримідиніл, піридил, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, тіадіазоліл або тісініл, тобто бівалентну групу, утворену видаленням двох атомів водню з бензолу, піримідину, піридину, тіазолу, оксазолу, піразолу, тіадіазолу або тіофену, але з цих груп переважними є феніл або піримідиніл, тобто група, утворена видаленням двох атомів водню з бензолу або піримідину.

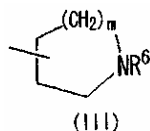
Ar може бути заміщений галогеном, нижчим алкокси, гідрокси і нижчим алкілом. Прикладами такого галогену є фтор, бром і хлор. Як нижчий алкокси можна зазначити метокси і етокси. Така нижча алкоксигрупа може бути додатково заміщена галогеном. Як нижчий алкіл можна зазначити метил і етил.

X¹ являє собою атом азоту, атом сірки або атом кисню, але з них переважним є кисень.

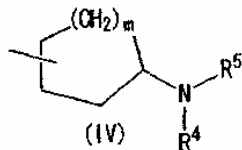
X² представлений формулою (II):



(де символи мають вказані вище значення), формулою (III):

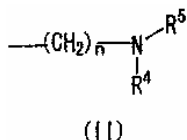


(де символи мають вказані вище значення) або формулою (IV):



(де символи мають вказані вище значення).

Спочатку буде описаний випадок, де $-X^2$ представлений формулою (II)



(де символи мають вказані вище значення).

n означає ціле число, що має значення від 2 до 4, переважно 3 або 4, але більш переважно 3.

«Нижчі алкільні групи», представлені R^4 і R^5 , ідентичні вказаним вище. Більш конкретно, така нижча алкільна група може, наприклад, являти собою метил, етил, пропіл або ізопропіл.

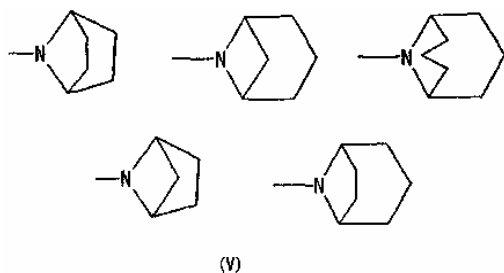
«Нижчі алкільні групи», представлені R^4 і R^5 , можуть бути однаковими або відмінними одна від одної.

«Циклоалкільні групи», представлені R^4 і R^5 , ідентичні вказаним вище. Така циклоалкільна група може, наприклад, являти собою циклопропіл, циклобутил або т. п.

R^4 , R^5 і атом азоту у вказаній вище формулі (II) можуть утворювати 5-8-членне моноциклічне кільце (крім атома азоту, суміжного з R^4 і R^5 , таке кільце може, крім того, містити гетероатом, вибраний з атома азоту, атома сірки і атома кисню). Прикладами моноциклічного кільця є піролідинове кільце, піперидинове кільце, гомопіперидинове кільце, гептаметиленімінове кільце, піперазинове кільце, морфолінове кільце і гомоморфолінове кільце.

R^4 , R^5 і атом азоту у вказаній вище формулі (II) можуть також утворювати біциклокільце. Таке біциклокільце являє собою азабіциклічне кільце і є неароматичним кільцем, що містить як єдиний гетероатом, який утворює це кільце, атом азоту, зв'язаний з R^4 і R^5 у вказаній вище формулі (II). Таке кільце переважно містить від 6 до 10 утворюючих кільце атомів, але більш переважно 7-9 утворюючих кільце атомів.

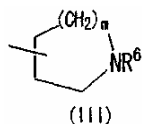
Прикладами такого біциклокільця є групи, представлені формулами (V)



$(CH_2)_n$ у вказаній вище формулі (II) може бути заміщений нижчою алкільною групою, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю. Прикладами такої нижчої алкільної групи є метил, етил, н-пропіл і ізопропіл.

Коли X^2 являє собою групу, представлену вказаною вище формулою (II), переважно, щоб n мав значення 3 або 4, і R^4 , R^5 і атом азоту, взяті разом, утворювали 5-8-членне моноциклічне кільце (таке моноциклічне кільце може містити як групу замісника атом галогену або нижчу алкільну групу, яка може бути заміщена галогеном), або утворювали 6-10-членне біциклокільце, і більш переважно, щоб n мав значення 3, і R^4 , R^5 і атом азоту, взяті разом, утворювали 5-8-членне моноциклічне кільце (таке моноциклічне кільце може містити як групу замісника атом галогену або нижчу алкільну групу, яка може бути заміщена галогеном), або утворювали 6-10-членне біциклокільце.

Далі буде описаний випадок, де $-X^2$ представлений формулою (III)



(де символи мають вказані вище значення).

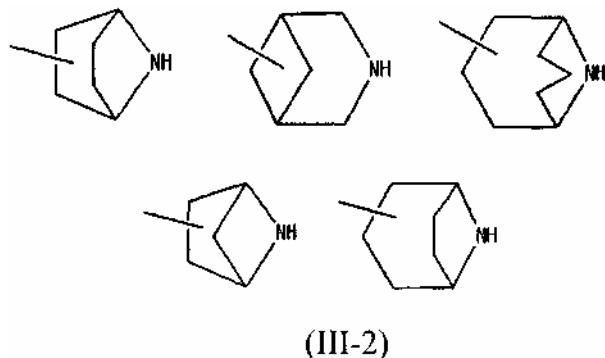
m означає ціле число, що має значення від 0 до 4, з яких переважним значенням є 2 або 3.

R^6 являє собою нижчу алкільну групу або циклоалкільну групу.

«Нижча алкільна група», представлена R^6 , ідентична вказаним вище. Більш конкретно, така нижча алкільна група може, наприклад, являти собою метил, етил, пропіл, бутил або пентил.

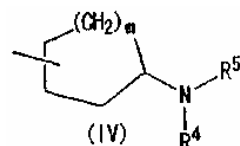
«Циклоалкільна група», представлена R^6 , ідентична вказаній вище нижчій алкільній групі, наприклад, метилу, етилу, пропілу, бутилу, ізопропілу, ізобутилу, трет-бутилу, пентилу, ізоамілу, неопентилу, 1,1-диметилпропілу, 1-метилбутилу, 2-метилбутилу, гексилу, ізогексилу, 1-метилпентилу або 1,1-диметилбутилу.

Коли $-X^2$ представлений формулою (III), два відмінних один від одного атома вуглецю з атомів вуглецю, які утворюють X^2 , можуть бути об'єднані разом через $-(CH_2)m11-$ ($m11$ означає ціле число, що має значення від 1 до 3) з утворенням біциклокільця. Прикладами такого біциклокільця є групи, представлені формулами (III-2)



(де символи мають вказані вище значення).

Далі описується випадок, коли $-X^2$ представлений формулою (IV)

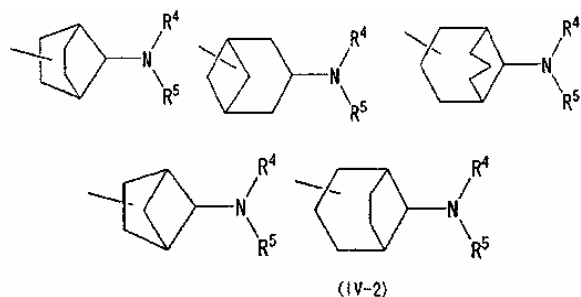


(де символи мають вказані вище значення).

m означає ціле число, що має значення від 0 до 4, з яких переважним значенням є 2 або 3.

R^4 і R^5 мають вказані вище значення, і переважні і більш переважні аспекти ідентичні вказаним вище аспектам R^4 і R^5 .

Коли $-X^2$ представлений формулою (IV), два відмінних один від одного атома вуглецю з атомів вуглецю, які утворюють X^2 (за винятком атомів вуглецю в R^4 і R^5), можуть бути об'єднані разом через простий зв'язок або $-(CH_2)m11-$ ($m11$ означає ціле число, що має значення від 1 до 3) з утворенням біциклокільця. Прикладами такого біциклокільця є групи, представлені формулами (IV-2)



(де символи мають вказані вище значення).

Коли $-X^2$ являє собою одне з біциклокільць, представлених формулами (IV-2), переважні аспекти R^4 і R^5 ідентичні вказаним вище.

Із зазначених вище визначень X^2 більш конкретно можна вказати, наприклад, 2-диметиламіноетил, 2-діетиламіноетил, 2-ди-н-пропіламіноетил, 2-діізопропіламіноетил, 3-диметиламінопропіл, 3-діетиламінопропіл, 3-ди-н-пропіламінопропіл, 3-діізопропіламінопропіл, 4-диметиламінобутил, 4-діетиламінобутил, 4-ди-н-пропіламінобутил, 4-діізопропіламінобутил, 2-(етилметиламіно)етил, 2-(етилпропіламіно)етил, 2-(етилізопропіламіно)етил, 2-(метилізопропіламіно)етил, 2-(етил-н-пропіламіно)етил, 3-(етилметиламіно)пропіл, 3-(етилпропіламіно)пропіл, 3-(етилізопропіламіно)пропіл, 3-(метилізопропіламіно)пропіл, 2-(етил-н-пропіламіно)пропіл, 4-(етилметиламіно)бутил, 4-(етилпропіламіно)бутил, 4-(етилізопропіламіно)бутил, 2-(етил-н-пропіламіно)бутил, 2-дициклопропіламіноетил, 2-дициклобутиламіноетил, 2-дициклопентиламіноетил, 2-дициклогексиламіноетил, 3-дициклопропіламінопропіл, 3-дициклобутиламінопропіл, 3-дициклопентиламінопропіл, 3-дициклогексиламінопропіл, 4-дициклопропіламінобутил, 4-дициклобутиламінобутил, 4-дициклопентиламінобутил, 4-дициклогексиламінобутил, 2-(циклобутилциклопропіламіно)етил, 2-(циклобутилциклопентиламіно)етил, 2-(циклогексилциклопентил)етил, 3-(циклобутилциклопропіламіно)пропіл, 3-(циклобутилциклопентиламіно)пропіл, 4-(циклогексилциклопентиламіно)пропіл, 4-

[illegible]

азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)циклопентил, 2-(9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)циклопентил, 3-(5-азабіцикло[2.1.1]гексан-5-іл)циклопентил, 3-(6-азабіцикло[3.3.1]гептан-6-іл)циклопентил, 3-(7-азабіцикло[2.1.1]гептан-7-іл)циклопентил, 3-(8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)циклопентил, 3-(9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)циклопентил, 2-(5-азабіцикло[2.1.1]гексан-5-іл)циклогексил, 2-(6-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)циклогексил, 2-(7-азабіцикло[2.1.1]гептан-7-іл)циклогексил, 2-(8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)циклогексил, 2-(9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)циклогексил, 3-(5-азабіцикло[2.1.1]гексан-5-іл)циклогексил, 3-(6-азабіцикло[3.1.1]гептан-6-іл)циклогексил, 3-(7-азабіцикло[2.1.1]гептан-7-іл)циклогексил, 3-(8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)циклогексил, 3-(9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)циклогексил, 3-(7-азабіцикло[2.2.1]гепт-7-іл)пропіл, 3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл)пропіл, 3-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)пропіл, 3-(3-фторпіролідин-1-іл)пропіл, 3-[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]пропіл, 3-(4,4-дифторпіролідин-1-іл)пропіл, 3-(4-фторпіролідин-1-іл)пропіл, 3-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)пропіл, 3-[(3R)-3-метилпіролідин-1-іл]пропіл, 3-[(2R,5R)-2,5-диметилпіролідин-1-іл]пропіл, 3-[(3S)-3-метилпіролідин-1-іл]пропіл, 3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропіл, 3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропіл, 3-[(3S)-3-метилпіролідин-1-іл]пропіл, 3-(азепан-1-іл)пропіл, 3-[(2-оксопіролідин-1-іл)]пропіл. З них кращими є 3-піролідин-1-ілпропіл, 1-циклобутилпіролідин-4-іл, 1-циклопентилпіролідин-4-іл, 3-[(3S)-3-метилпіролідин-1-іл]пропіл, 3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропіл, 3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропіл, 1-циклопентилпіролідин-4-іл, 3-(піролідин-1-іл)пропіл, 3-(піролідин-1-іл)пропіл.

R¹ являє собою 5-6-членну гетероарильну групу, що містить у кільці від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, сірки й кисню, гетероарилалкільну групу (де гетероарил у гетероарилалкілі має значення, визначені вище), лінійну або розгалужену нижчу алкільну групу (ця нижча алкільна група може бути додатково заміщена гідрокси, галогеном, алкокси, алілокси або аралкілокси), фенільну групу, аралкільну групу, алкоксигрупу, алкілтіогрупу або нижчу алкіламіногрупу.

В «5-6-членній гетероарильній групі, що містить у кільці від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, сірки й кисню», представлений R¹, коли кільце містить від 2 до 4 гетероатомів, ці гетероатоми можуть бути однаковими або відмінними один від одного. Прикладами 5-6-членних гетероарильних груп є фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, триазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піримідиніл, піридазиніл, піразоліл і пірадиніл.

«Гетероарилалкільна група», представлена R¹, має значення, визначені вище.

R¹, переважно, являє собою нижчу алкільну групу, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю (ця нижча алкільна група може бути додатково заміщена галогеном), або феніл, але, більш переважно, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл або триформетил.

R² і R³ можуть бути однаковими або відмінними один від одного, і кожний являє собою атом водню, аміно, нітро, ціано, гідрокси, нижчий алкілсульфоніл, атом галогену, нижчий алкіл (ця нижча алкільна група може бути додатково заміщена гідрокси або атомом галогену), нижчий циклоалкіл (ця нижча циклоалкільна група може бути додатково заміщена атомом галогену), нижчий алкокси (ця нижча алкоксигрупа може бути додатково заміщена атомом галогену), нижчий циклоалкокси (ця нижча циклоалкоксигрупа може бути додатково заміщена атомом галогену), арилокси, аралкілокси, арил, гетероарил, моно-нижчий алкілкарбоксамід, ди-нижчий алкілкарбоксамід, нижчий алкілкарбоксамід, арилкарбоксамід, гетероарилкарбоксамід, алканоїл, алкілтіо, алкоксикарбоніламіно, алкіл, арилсульфоніламіно, алкіламіносульфоніл, ариламіносульфоніл, аралкіл, алканоїламіно або алканоїлалкіламіно.

«Нижча алкілсульфонільна група», представлена R² або R³, має значення, визначені вище.

«Нижча алкільна група», представлена R² або R³, має значення, визначені вище. Така нижча алкільна група може бути додатково заміщена гідроксигрупою або атомом галогену, таким як хлор або фтор.

«Нижча алкоксигрупа», представлена R² або R³, має значення, визначені вище.

«Група цикло-нижчий алкокси», представлена R² або R³, означає групу, де зазначена вище група цикло-нижчий алкіл об'єднана з атомом кисню. Така група цикло-нижчий алкокси може бути додатково заміщена атомом галогену, таким як хлор або фтор.

«Арилоксигрупа», представлена R² або R³, має значення, визначені вище.

«Аралкілоксигрупа», представлена R² або R³, означає групу, де зазначена вище аралкільна група об'єднана з атомом кисню.

«Арильна група», представлена R² або R³, має значення, визначені вище.

«Гетероарильна група», представлена R² або R³, має значення, визначені вище.

«Група моно-нижчий алкілкарбоксамід», представлена R² або R³, має значення, визначені вище.

«Група ди-нижчий алкілкарбоксамід», представлена R² або R³, має значення, визначені вище.

«Група нижчий алкілкарбоксамід», представлена R² або R³, означає групу, де зазначена вище розгалужена або лінійна алкільна група, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, об'єднана з карбоксамідом, наприклад, метилкарбоксамід, етилкарбоксамід або ізопропілкарбоксамід.

«Алканоїльна група», представлена R² або R³, означає групу, де зазначена вище алкільна група об'єднана з карбонілом, наприклад, метилкарбоніл, етилкарбоніл, пропілкарбоніл або ізопропілкарбоніл.

«Алкілтіогрупа», представлена R² або R³, означає групу, де зазначена вище алкільна група об'єднана із сіркою, наприклад, метилтіо, етилтіо, пропілтіо або ізопропілтіо.

«Алкоксикарбоксамідна група», представлена R² або R³, означає групу, де зазначена вище алкоксигрупа об'єднана з карбоксамідом, наприклад, метоксикарбоксамід, етоксикарбоксамід або ізопропоксикарбоксамід.

«Арилкарбоксамідна група», представлена R² або R³, означає групу, де зазначена вище арильна група об'єднана з карбоксамідом, наприклад, фенілкарбоксамід або нафтилкарбоксамід.

«Гетероарилкарбоксамідна група», представлена R² або R³, означає групу, де зазначена вище гетероарильна група об'єднана з карбоксамідом, наприклад, фурилкарбоксамід, тієнілкарбоксамід або піролілкарбоксамід.

«Арилсульфоніламіногрупа», представлена R² або R³, означає групу, де зазначена вище арильна група об'єднана із сульфоніламіно, наприклад, фенілсульфоніламіно або нафтилсульфоніламіно.

«Алкіламіносульфонільна група», представлена R² або R³, означає групу, де зазначена вище алкільна група об'єднана з аміносульфонілом, наприклад, метиламіносульфоніл, етиламіносульфоніл або

ізопропіламіносульфоніл.

«Ариламіносульфонільна група», представлена R^2 або R^3 , означає групу, де зазначена вище арильна група об'єднана з аміносульфонілом, наприклад, феніламіносульфоніламіно або нафтіламіносульфоніламіно.

«Аралкільна група», представлена R^2 або R^3 , має значення, визначені вище.

«Алканойлалкіламіногрупа», представлена R^2 або R^3 , означає групу, де зазначена вище алканойльна група об'єднана із зазначеним вище алкіламіно, наприклад, ацетилметиламіно або ацетилетиламіно.

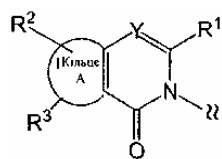
Кільце А являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить у кільці 1 або 2 гетероатоми, вибраних з азоту або сірки, або бензольне кільце. Таке кільце А може, наприклад, являти собою бензольне кільце, піридинове кільце, піримідинове кільце, тіофенове кільце або піразинове кільце, з яких кращими є бензольне кільце, піридинове кільце й піримідинове кільце, і більше кращими є бензольне кільце й піридинове кільце.

Коли таке 5-6-членне гетероарильне кільце, представлене кільцем А, містить два гетероатоми, ці гетероатоми можуть бути однаковими або відмінними один від одного.

Кільце А може мати замісник R^2 або R^3 .

Зазначені вище групи замісників R^2 або R^3 у цьому кільці А можуть бути однаковими або відмінними один від одного.

Із груп, зазначених вище, групи, представлені формулою (VI):

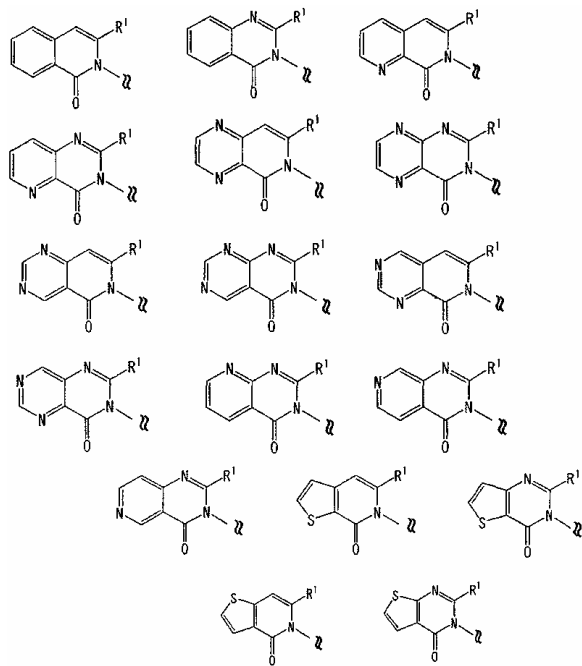


(VI)

(де символи мають зазначені вище значення, і формула (VI-0):

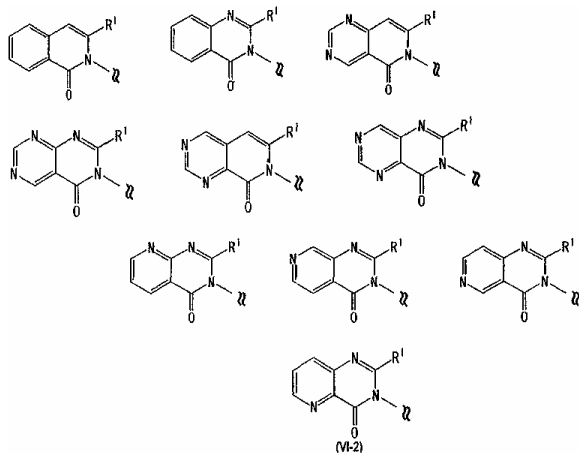
R^4
(VI-0)

показує місце зв'язування) можуть, наприклад, являти собою групи, представлені формулами (VI-1):

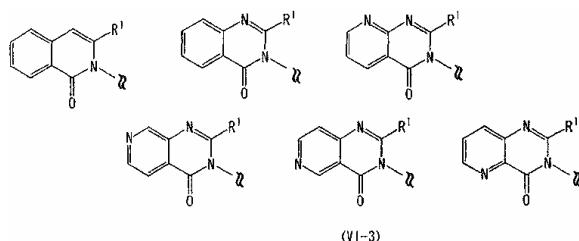


(VI-1)

(де символи мають зазначені вище значення), з яких кращими є групи, представлені формулами (VI-2):



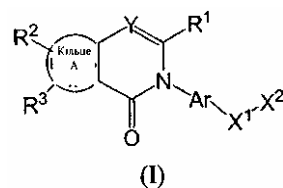
(де символи мають зазначені вище значення), і із цих груп більше кращими є групи, представлені формулами (VI-3):



(де символи мають зазначені вище значення).

Будь-які із кращих аспектів груп Ar, X¹, X², Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n, m і кільця A, описаних вище, можуть бути об'єднані.

Більш конкретно, сполука, представлена формулою (I):

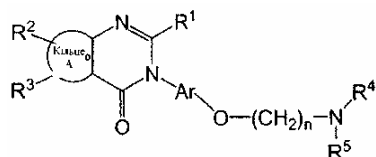


(де символи мають зазначені вище значення), переважно, являє собою 2-етил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 2-метил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 3-[4-[3-(діетиламіно)пропоксифеніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон, 2-метил-3-[4-[3-(2-метил-1-піролідиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 3-[4-[3-(2,5-диметил-1-піролідиніл)пропоксифеніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон, 2-метил-3-[4-[4-(1-піперидиніл)бутоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 3-[4-[3-(1-азепаніл)пропоксифеніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон, 3-[4-[3-(1-азоканіл)пропоксифеніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон, 2-метил-3-[4-[3-(2-метил-1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 2-метил-3-[4-[3-(4-метил-1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 3-[4-[3-[(2R,6S)-2,6-димеріл-1-піперидиніл)пропоксифеніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон, 2-метил-3-[4-[3-(3-метил-1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 3-[4-[3-(3,5-диметил-1-піперидиніл)пропоксифеніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон, 2-метил-3-[3-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 3-[3-бром-4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-2-етил-4(3H)-хіназолінон, 2-метил-3-[4-[2-(1-піперидиніл)етоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 2,5-диметил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-2-пропіл-4(3H)-хіназолінон, 3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-2-грифторметил-4(3H)-хіназолінон, 2-ізопропіл-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 2,6-диметил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 7-хлор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 2,8-диметил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 2-етил-5-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 5-фтор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 5-хлор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 5-метокси-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 5-гідрокси-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, трифторацетат, 2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-5-трифторметил-4(3H)-хіназолінон, 7-фтор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 6-фтор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 6,7-дифтор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 6-бром-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 6-хлор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 6-метокси-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 6,7-диметокси-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 8-хлор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 8-метокси-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон, 2-метил-3-[4-[3-(1-

[illegible]

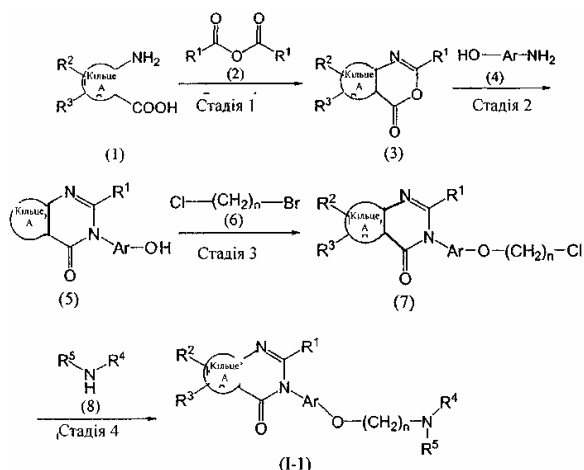
1-іл]пропоксифеніл]пiридо[4,3-d]пiримiдин-4(3H)-он, 3-{4-[(1-циклобутилпiперидин-4-іл)окси]феніл}-5-фтор-2-метил-4(3H)-хіназоліон, 3-{4-[(1-циклобутилпiперидин-4-іл)окси]феніл}-7-фтор-2-метил-4(3H)-хіназоліон, 3-{4-[(1-циклобутилпiперидин-4-іл)окси]феніл}-6-метокси-2-метил-4(3H)-хіназоліон, 3-{4-[(1-циклобутилпiперидин-4-іл)окси]феніл}-6-фтор-2-метил-4(3H)-хіназоліон, 3-{4-[(1-циклобутилпiперидин-4-іл)окси]феніл}-8-фтор-2-метил-4(3H)-хіназоліон, 3-{4-[(1-циклобутилпiперидин-4-іл)окси]феніл}-6-фтор-2-метилпiридо[3,4-d]пiримiдин-4(3H)-он, 6-метокси-2-метил-3-{4-[3-(1-пiперидиніл)пропоксифеніл]пiридо-[3,4-d]пiримiдин-4(3H)-он, 6-метокси-2-метил-3-{4-[3-(1-пiролідиніл)пропоксифеніл]пiридо[3,4-d]пiримiдин-4(3H)-он, 5-метокси-2-метил-3-{4-[3-[(3S)-3-метилпiперидин-1-іл]пропоксифеніл]-4(3H)-хіназоліон, 7-метокси-2-метил-3-{4-[3-[(3S)-3-метилпiперидин-1-іл]пропоксифеніл]-4(3H)-хіназоліон, 2-метил-3-{4-[3-[(3S)-3-метилпiперидин-1-іл]пропоксифеніл]пiридо[2,3-d]пiримiдин-4(3H)-он, 5-фтор-2-метил-3-{4-[3-[(2R)-2-метилпiролідин-1-іл]пропоксифеніл]-4(3H)-хіназоліон, 2-метил-3-{4-[3-[(2R)-2-метилпiролідин-1-іл]пропоксифеніл]пiридо[4,3-d]пiримiдин-4(3H)-он, 6-метокси-2-метил-3-{4-[3-[(2R)-2-метилпiролідин-1-іл]пропоксифеніл]-4(3H)-хіназоліон або 6-метокси-2-метил-3-{4-[3-[(2S)-2-метилпiролідин-1-іл]пропоксифеніл]-4(3H)-хіназоліон.

Зі сполук формули (I), що належать до даного винаходу, сполуку, представлену формулою (I-1):



(I-1)

(де символи мають зазначені вище значення) можна, наприклад, одержати в такий спiсiб



(де символи мають зазначені вище значення).

(Стадія 1)

Ця стадія являє собою спiсiб одержання сполуки (3) взаємодією похідного амінокарбонової кислоти (1) з ангiдридом кислоти (2).

Кількість використаного ангiдриду кислоти (2) звичайно складає від 1 до 10 екв., але переважно від 2 до 5 екв., з розрахунку на 1 екв. сполуки (1).

Температура реакції являє собою температуру від кімнатної до 150°C, але переважно - від 100 до 130°C.

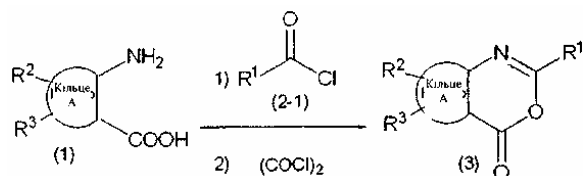
Час реакції звичайно складає від 1 до 24 годин, але переважно - від 1 до 6 годин.

Використовуваний в реакції розчинник конкретно не обмежений, за умови, що він не впливає на проведення реакції, наприклад, він являє собою диметилформамід, диметилсульфоксид, 1,4-діоксан або толуол, але з них переважними є диметилформамід і 1,4-діоксан.

Альтернативно, на цій стадії сполуку (3) можна одержати взаємодією похідного амінокарбонової кислоти (1) і ангiдриду кислоти (2) у вказаних вище реакційних умовах, без використання реакційного розчинника.

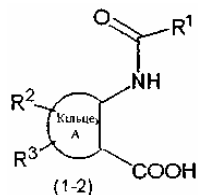
Сполука (3), одержана таким чином, потім може бути використана на наступній стадії після її виділення/очищення з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, кристалізація, екстракція розчинником, зворотне осадження або хроматографія, або без виділення і очищення.

Сполуку (3), одержану на цій стадії, можна одержати також наступним способом



(де символи мають вказані вище значення).

Стадія 1) являє собою спосіб одержання амідосполуки, представленої формулою (1-2), взаємодією сполуки (1) і хлорангідриду кислоти (2-1) в присутності основи



(де символи мають вказані вище значення).

Хлорангідрид кислоти (1-2), що використовується на цій стадії, може, наприклад, являти собою фенолацетилхлорид, 1-нафтоїлхлорид, 2-нафтоїлхлорид, циклопропанкарбонілхлорид, циклобутанкарбонілхлорид, циклопентанкарбонілхлорид або циклогексанкарбонілхлорид.

Використовувана кількість сполуки (2-1) звичайно складає від 1 до 10екв., але переважно від 1 до 1,5екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (1).

Використовувана основа може, наприклад, являти собою триетиламін, діізопропіламін, піридин або т. п., але переважно - діізопропіламін, етиламін або піридин.

Температура реакції звичайно складає від 0 до 100°C, але переважно - від 0 до 80°C.

Час реакції звичайно складає від 1 до 48 годин, але переважно - від 3 до 12 годин.

Використовуваний в реакції розчинник конкретно не обмежений, за умови, що він не перешкоджає здійсненню реакції, але переважним є інертний розчинник. Прикладами такого інертного розчинника є піридин, метиленхлорид, хлороформ, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, діетиловий ефір і толуол, але з них переважним є тетрагідрофуран або піридин.

Амідну сполуку (1-2), одержану внаслідок реакції, використовують для реакції на стадії 2) без виділення/очищення, після відгонки розчинника, що використовується в реакції з одержанням залишку.

Стадія 2) являє собою спосіб одержання сполуки (3) взаємодією залишку, що містить амідну сполуку (1-2), одержану на описаній вище стадії 1), з оксалілхлоридом.

Використовувана кількість оксалілхлориду звичайно складає від 1 до 10екв., але переважно - від 1 до 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (1).

Час реакції звичайно складає від 1 до 48 годин, але переважно - від 1 до 12 годин.

Температура реакції звичайно складає від 0 до 100°C, але переважно - від 0 до 50°C.

Використовуваний в реакції розчинник конкретно не обмежений, за умови, що він не перешкоджає здійсненню реакції, але переважним є інертний розчинник. Прикладами такого інертного розчинника є метиленхлорид, хлороформ, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, диметилформамід, диметилсульфоксид і толуол, але з них переважними є метиленхлорид, хлороформ, тетрагідрофуран і толуол.

На цій стадії реакцію можна здійснити додаванням каталітичної кількості диметилформаміду до реакційної суміші.

Каталітична кількість диметилформаміду звичайно складає від 0,01 до 0,5екв., але переважно від 0,01 до 0,2екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (1).

Сполука (3), одержана таким чином, потім може бути використана на наступній стадії після її виділення/очищення з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, зворотне осадження, кристалізація або хроматографія, або без виділення/очищення.

(Стадія 2)

Ця стадія являє собою спосіб одержання сполуки (5) взаємодією сполуки (3) і сполуки (4), які були одержані на описаній вище стадії 1).

Використовувана кількість сполуки (4) звичайно складає від 0,5 до 10екв., але переважно - від 1 до 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (3).

Температура реакції звичайно складає від 60°C до 160°C, але переважно від 80°C до 130°C.

Час реакції звичайно становить 2-48 годин, але переважно від 5 до 10 годин.

Використовуваний в реакції розчинник конкретно не обмежений, за умови, що він не перешкоджає здійсненню реакції, але інертний розчинник, такий як толуол, 1,4-діоксан, диметилформамід і диметилсульфоксид, є переважним.

Конкретними прикладами сполуки (4), що використовується на цій стадії, є 4-амінофенол, 5-аміно-2-нафтол, 6-аміно-2-нафтол, 2-аміно-5-гідроксипіримідин, 2-аміно-5-гідроксипіридин, 3-аміно-6-гідроксипіридин, 5-аміно-3-гідрокси-1Н-1,2,4-триазол, 2-аміно-4-гідрокситіазол, 3-аміно-6-гідроксипіридазин, 2-аміно-4-гідроксіоксазол, 2-аміно-5-гідроксипіразин, 5-аміно-3-гідроксіізотіазол, 2-аміно-5-гідрокси-1,3,4-тіадіазол, 3-аміно-5-гідрокси-1,2,4-тіадіазол, 5-аміно-3-гідрокси-1,3,4-тіадіазол, 5-аміно-3-гідроксіізоксазол, 2-аміно-6-гідроксигінолін, 2-аміно-5-гідрокси-1Н-бензімідазол, 5-аміно-2-гідрокси-1Н-бензімідазол, 2-аміно-5-гідрокситіазол[5,4-b]піридин, 2-аміно-5-гідроксибензотіазол, 2-аміно-5-гідроксибензоксазол, 3-аміно-6-гідроксибензоксазол.

Сполука (5), одержана таким чином, потім може бути використана на наступній стадії після її виділення/очищення з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія, або без виділення/очищення.

(Стадія 3)

Ця стадія являє собою спосіб одержання сполуки (7) взаємодією сполуки (5), одержаної на вказаній вище стадії 2, з галогенованою сполукою (6).

Використовувана основа може, наприклад, являти собою гідрокарбонат натрію, карбонат калію або гідрід натрію, але переважно - карбонат калію і карбонат натрію.

Використовувана кількість основи звичайно складає від 1 до 10екв., але переважно від 1,5 до 5екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (5).

Час реакції звичайно складає від 1 до 48 годин, але переважно - від 5 до 12 годин.

Температура реакції звичайно складає від 0 до 150°C, але переважно від 50°C до 100°C.

Галогенована сполука може, наприклад, являти собою 1,3-бромхлорпропан або 1,4-бромхлорбутан.

Сполука (7), одержана таким чином, потім може бути використана на наступній стадії після її виділення/очищення з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія, або без виділення/очищення.

(Стадія 4)

Ця стадія являє собою спосіб одержання сполуки (1-1) за даним винаходом взаємодією сполуки (7), одержаної на вказаній вище стадії 3, з аміносполукою (8) в присутності основи.

Використовувана на цій стадії основа може, наприклад, являти собою гідрокарбонат натрію, карбонат натрію, карбонат калію або гідрид натрію, але з них переважними є карбонат натрію і карбонат калію.

Використовувана кількість основи звичайно складає від 1 до 10екв., але переважно - від 1 до 5екв.

Використовувана кількість аміносполуки (8) звичайно складає від 1 до 10екв., але переважно від 2 до 5екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (7).

На цій стадії для підвищення реакційноздатності сполуки (7), переважно, щоб в реакційній системі також одночасно був присутнім йодид калію, йодид тетра-н-бутиламонію і т. п. кількість йодиду калію, що використовується, звичайно складає від 0,1 до 10екв., але переважно від 0,1 до 3екв.

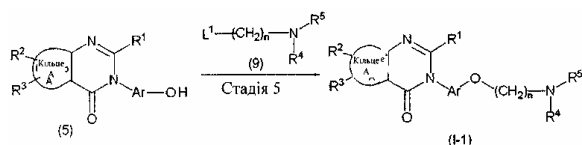
Температура реакції звичайно складає від 0 до 150°C, але переважно - від 50°C до 100°C.

Час реакції звичайно складає від 1 до 48 годин, але переважно - від 1 до 12 годин.

Використовуваний в реакції розчинник конкретно не обмежений, за умови, що він не впливає на проведення реакції, але інертний розчинник, такий як диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, ацетон або метилетилкетон є переважним.

Сполука (I-1) за даним винаходом, одержана таким чином, може потім бути виділена/очищена з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія.

Сполуку (I-1), що належить до даного винаходу, можна одержати також наступним способом:



(де L¹ являє собою групу, що видаляється, а інші символи мають вказані вище значення).

(Стадія 5)

Ця стадія являє собою спосіб одержання сполуки (I-1) взаємодією сполуки (5), одержаної на вказаній вище стадії 2, з аміносполукою (9).

Використовувана аміносполука (9) містить в молекулі групу, що видаляється. Ця група, що видаляється, конкретно не обмежена, за умови, що вона відщеплюється з утворенням сполуки (I-1) в реакції із сполукою (5). Прикладами є атоми галогенів, таких як хлор і бром, тозил і мезил, але з них переважними є бром і тозил.

Використовувана кількість аміносполуки (9) звичайно складає від 1 до 10екв., але переважно - 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (5).

Використовувана на цій стадії основа може, наприклад, являти собою гідрокарбонат натрію, карбонат натрію, карбонат калію або гідрид натрію, але з них переважними є карбонат калію і карбонат натрію.

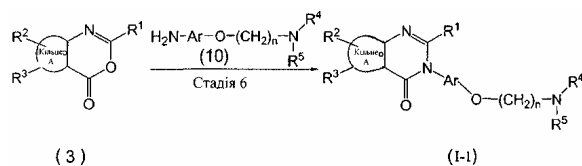
Температура реакції звичайно складає від 0 до 150°C, але переважно від 25°C до 100°C.

Час реакції звичайно складає від 1 до 72 годин, але переважно - від 3 до 12 годин.

Використовуваний в реакції розчинник конкретно не обмежений, за умови, що він не перешкоджає здійсненню реакції, але переважним є інертний розчинник, такий як диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, ацетон або метилетилкетон.

Сполука (I-1) за даним винаходом, одержана таким чином, потім може бути виділена/очищена з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія.

Сполуку, що належить до даного винаходу, можна одержати також наступним способом, використовуючи сполуку (3), одержану на стадії 1,



(де символи мають вказані вище значення).

(Стадія 6)

Ця стадія являє собою спосіб одержання сполуки (I-1), що належить до даного винаходу, взаємодією сполуки (3), одержаної на вказаній вище стадії 1, з аміносполукою (10).

На цій стадії використовується кількість сполуки (10) складає від 1 до 10екв., але переважно - від 1 до 5екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (3).

Температура реакції звичайно складає від -20°C до 180°C, але переважно від 0°C до 130°C.

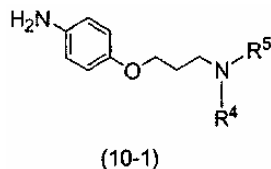
Час реакції звичайно складає від 1 до 72 годин, але переважно - від 3 до 12 і один.

Використовуваний в реакції розчинник конкретно не обмежений, за умови, що він не впливає на проведення реакції, наприклад, інертний розчинник, такий як диметилформамід, диметилсульфоксид, оцтова кислота, 1,4-діоксан або толуол, але з них переважним є диметилформамід або оцтова кислота.

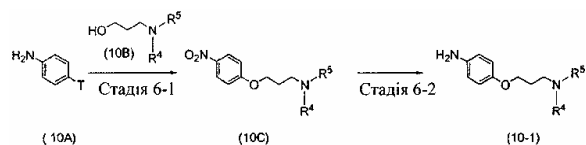
Сполука (1-1) за даним винаходом, одержана таким чином, потім може бути використана на наступній стадії після її виділення/очищення з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія.

Сполука (10) не обмежена вільним аміном, і можна також використати кислотну-адитивну сіль. Така кислотна-адитивна сіль може, наприклад, являти собою гідрохлорид, тозилат або трифторацетат.

Зі сполук (10) сполуку, представлену формулою (10-1):



(де символи мають вказані вище значення) можна одержати наступним способом



(де Т являє собою гідроксигрупу або атом фтору, а інші символи мають вказані вище значення).

(Стадія 6-1)

Ця стадія являє собою спосіб взаємодії сполуки (10А) із сполукою (10В) з одержанням сполуки (10С).

У формулі (10А), коли Т являє собою гідроксигрупу (ця сполука буде вказана як (10А-1)), сполуку (10С) можна одержати, використовуючи сполуку (10А-1) і сполуку (10В) в реакції Міцунобу (Mitsunobu). Реакцію Міцунобу можна здійснити способом, описаним в літературі [див., наприклад, «The Use of Diethylazodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products», Synthesis, Vol.1, 1981, pp.1-28, by O.Mitsunobu et al.], в присутності фосфіну і азосполуки, способом на основі цієї методики або поєднанням таких способів зі способами, що традиційно використовуються.

Використовувана кількість сполуки (10В) звичайно складає від 0,5 до 10екв., але переважно - від 1 до 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (10А-1).

Фосфінова сполука, що використовується на цій стадії, звичайно являє собою, наприклад, трифенілфосфін, триетилфосфін або т. п.

Використовувана кількість фосфінової сполуки звичайно складає від 0,5 до 10екв., але переважно - від 1 до 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (10В).

Використовувана азосполука може, наприклад, являти собою діетилазодикарбоксилат або діізопропілазодикарбоксилат.

Використовувана кількість азосполуки звичайно складає від 0-5 до 10екв., але переважно - від 1 до 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (10В).

Час реакції на цій стадії звичайно складає від 1 до 48 годин, але переважно від 4 до 12 годин.

Температура реакції на цій стадії звичайно від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, що використовується в реакції, але переважно від 15°C до 30°C.

Використовуваний на цій стадії реакції розчинник конкретно не обмежений, за умови, що він не впливає на проведення реакції, але конкретними прикладами є тетрагідрофуран і толуол.

У формулі (10А), коли Т являє собою атом фтору (ця сполука буде вказана як (10А-2)), сполуку (10С) можна одержати взаємодією сполуки (10А-2) із сполукою (10В) в присутності основи. Основа, що використовується на цій стадії, може, наприклад, являти собою гідроксид натрію.

Використовувана кількість основи звичайно складає від 1 до 10екв., але переважно - від 1 до 5екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (10В).

Використовувана кількість сполуки (10В) звичайно складає від 1 до 10екв., але переважно від 2 до 5екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (10А-2).

На цій стадії для підвищення реакційноздатності сполуки (10А-2) переважно, щоб в реакційній системі одночасно був присутній йодид калію і йодид тетра-н-бутил амонію.

Використовувана кількість йодиду калію звичайно складає від 0,1-10екв., але переважно - від 0,1 до 3екв.

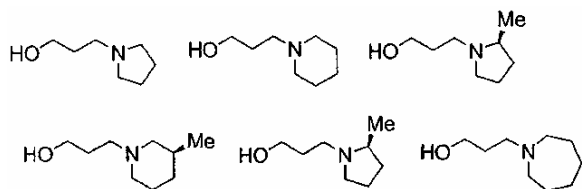
Температура реакції звичайно складає від 0°C до 150°C, але переважно від 50°C до 100°C.

Час реакції звичайно складає від 1 до 48 годин, але переважно від 1 до 12 годин.

Використовуваний на цій стадії реакції розчинник конкретно не обмежений, за умови, що він не впливає на проведення реакції, але конкретними прикладами є інертні розчинники, такі як диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, ацетон і метилетилкетон.

Одержана на цій стадії сполука (10С) потім може бути виділена/очищена з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія.

Сполука (10В), що використовується на цій стадії, може, наприклад, мати формулу, представлену нижче,



(Стадія 6-2)

Ця стадія являє собою спосіб одержання сполуки (10-1) каталітичним відновленням сполуки (10С), одержаної на описаній вище стадії 6-1, з використанням як каталізатора паладію на активованому вугіллі.

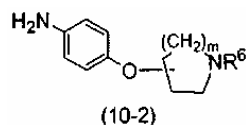
Використовувана кількість паладію на активованому вугіллі звичайно складає від 0,01 до 1екв., але переважно - від 0,05 до 0,5екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (10С).

Температура реакції звичайно складає від 0°С до 80°С.

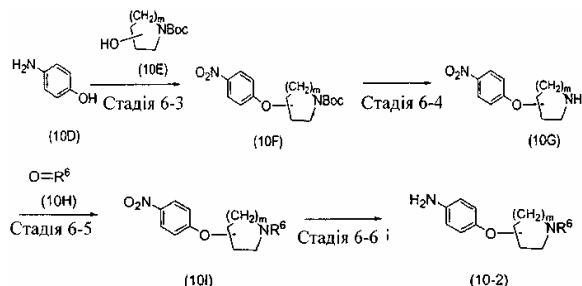
Час реакції звичайно складає від 1 до 48 годин, але переважно - від 1 до 12 годин.

Одержана таким чином на цій стадії сполука (10-1) потім може бути виділена/очищена з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія, або її можна використати на наступній стадії без виділення/очищення.

Зі сполук (10) сполуку, представлену формулою (10-2):



(де символи мають вказані вище значення) можна одержати наступним способом



(Стадія 6-3)

На цій стадії сполуку (10F) можна одержати взаємодією 4-амінофенолу (10D) із сполукою (10E). Реакція, яку використовують на цій стадії, являє собою вказану вище реакцію Міцунобу.

Використовувана кількість спиртової сполуки (10E) звичайно складає від 0,5 до 10екв., але переважно - від 1 до 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (10D).

Захисна група для аміногрупи в сполуці (10E) не обмежена групою Boc, і може являти собою будь-яку захисну групу для аміногруп, описану у вказаному вище посиланні [«Protective Groups in Organic Synthesis», by T.W.Green, Vol.2, John Wiley & Sons, 1991], яка діє як захисна група для аміногруп на стадії 6-3 і може бути видалена на стадії 6-4.

Фосфінова сполука, що використовується на цій стадії, звичайно являє собою, наприклад, трифенілфосфін або триетилфосфін.

Використовувана кількість фосфінової сполуки звичайно складає від 0,5 до 10екв., але переважно - від 1 до 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (10E).

Використовувана азосполука може, наприклад, являти собою діетилазодикарбоксилат або діізопропілазодикарбоксилат.

Використовувана кількість азосполуки звичайно складає від 0,5 до 10екв., але переважно - від 1 до 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (10E).

Сполука (10E), яка використовується на цій стадії, може, наприклад, являти собою 1-Boc-4-піперидинол.

Час реакції звичайно складає від 1 до 48 годин, але переважно від 4 до 24 годин.

Температура реакції на цій стадії звичайно від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, що використовується в реакції, але переважно від 15°С до 30°С.

Розчинник, що використовується на цій стадії реакції, конкретний не обмежений, за умови, що він не впливає на проведення реакції, але конкретними прикладами є тетрагідрофуран і толуол.

Сполука (10F), одержана таким чином, потім може бути виділена/очищена з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія, або її можна використати на наступній стадії без виділення/очищення (стадія 6-4).

Ця стадія являє собою спосіб одержання сполуки (10G) видаленням захисної групи біля аміногрупи в сполуці (10F), одержаній на вказаній вище стадії 6-3.

Захисна група може бути видалена способом, описаним в літературі [див., наприклад, «Protective Groups in Organic Synthesis», by T.W.Green, Vol.2, John Wiley & Sons, 1991], способом на основі цієї методики або поєднанням таких способів з традиційно використовуваними. Коли захисна група для

аміногрупи являє собою Вос-групу, вона може бути видалена, наприклад, за допомогою ТФОК.

Сполука (10G), одержана таким чином, потім може бути виділена/очищена з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія, або її можна використати на наступній стадії без виділення/очищення (стадія 6-5).

Ця стадія являє собою спосіб одержання сполуки (10I) взаємодією сполуки (10G), одержаної на стадії 6-4, із сполукою (10H).

Реакція, що використовується на цій стадії, являє собою так звану реакцію відновного амінування.

Кількість сполуки (10H), що використовується на цій стадії, звичайно складає від 1 до 10 моль, але переважно від 2 до 4 моль, з розрахунку на 1 моль сполуки (10G).

Сполука (10H), що використовується на цій стадії, може, наприклад, являти собою циклобутанон або циклопентанон.

Використовуваний відновник може являти собою металоорганічний реагент, такий як боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію або триацетоксиборгідрид натрію.

Кількість відновника звичайно складає від 1 моль до 5 моль, переважно від 1 моль до 3 моль, з розрахунку на сполуку (10G).

У реакційну систему також може бути включена каталітична кількість ZnCl_2 .

Реакцію звичайно здійснюють в інертному розчиннику, такому як, наприклад, метанол, етанол, бензол, толуол, ксилол, метиленхлорид, хлороформ, диметоксигетан, тетрагідрофуран, діоксан, диметилформамід, або в суміші таких розчинників.

Температура реакції звичайно від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, що використовується в реакції, але переважно - від 20°C до 100°C .

Час реакції звичайно становить від 30 хвилин до 7 днів, але переважно від 3 годин до 2 днів.

Одержана таким чином на цій стадії сполука (10I) потім може бути виділена/очищена з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія, або її можна використати на наступній стадії без виділення/очищення.

У реакції на цій стадії, коли R^6 являє собою циклопропілну групу, сполуку (10I) можна одержати, використовуючи (1-метоксициклопропокси)триметилсилан замість сполуки (10H).

(Стадія 6-6)

Ця стадія являє собою спосіб одержання сполуки (10-2) каталітичним відновленням сполуки (10I), використовуючи як каталізатор паладій на активованому вугіллі.

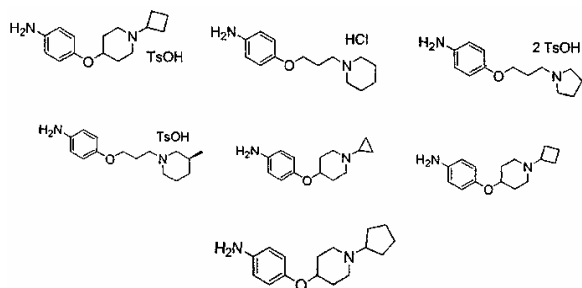
Використовувана кількість паладію на активованому вугіллі звичайно складає від 0,01 до 1 екв., але переважно - від 0,05 до 0,5 екв., з розрахунку на 1 екв. сполуки (10I).

Температура реакції звичайно складає від 0 до 80°C .

Час реакції звичайно складає від 1 до 48 годин, але переважно - від 1 до 12 годин.

Сполука (10-2), одержана таким чином, потім може бути виділена/очищена з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія, або її можна використати на наступній стадії без виділення/очищення.

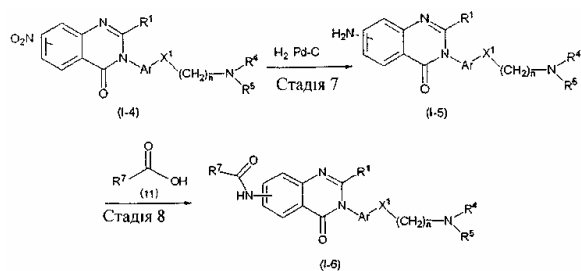
Інші приклади сполуки (10) являють собою сполуки або їх кислотно-адитивні солі, представлені наступними формулами,



Коли сполука, що належить до даного винаходу, що охоплюється формулою (I), містить групу замісника в кільці A, таку сполуку можна одержати, використовуючи вихідну речовину, яка вже містить відповідний замісник. Коли необхідне введення захисних груп в групу замісника або видалення захисту, можна використати спосіб, описаний в літературі, наприклад, [«Protective Groups in Organic Synthesis», T.W. Green, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Ltd., 1991], спосіб на основі цієї методики або поєднання таких способів зі способом, що традиційно використовується.

Сполуку, що належить до даного винаходу, можна одержати також заміною функціональної групи в кільці A і введенням/видаленням захисної групи, якщо це необхідно. Захисна група в групі замісника може бути введена або видалена способом, описаним в [«Protective Groups in Organic Synthesis», T.W. Green, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Ltd., 1991], способом на основі цієї методики або поєднанням таких способів зі способом, що традиційно використовується. Функціональна група може бути заміненна способом, описаним в літературі, наприклад, [«Comprehensive Organic Synthesis», Vol.6, Pergamon Press, 1991, або «Comprehensive Organic Transformations», Richard L. et al., VCH Publishers, 1988], способом на основі цієї методики або поєднанням таких способів з традиційно використовуваними.

Коли кільце A являє собою бензольне кільце, Ag являє собою феніл, тобто бівалентну групу, утворену видаленням двох атомів водню з бензолу, і кільце A містить нітрогрупу, замісник в кільці A може бути додатково модифікований за допомогою, наприклад, наступних способів



(де R^7 має таке ж значення, як у R^1 , а інші символи мають вказані вище значення).

(Стадія 7)

На цій стадії сполуку (1-4), що належить до даного винаходу, яка містить як замісник нітрогрупу, піддають каталітичному відновленню з використанням як каталізатора паладію на активованому вугіллі, з перетворенням, таким чином, нітрогрупи в аміно.

Використовувана на цій стадії кількість паладію на активованому вугіллі звичайно складає від 0,01 до 1 екв., але переважно від 0,05 до 0,5 екв., з розрахунку на 1 екв. сполуки (1-4).

Температура реакції звичайно складає від 0 до 80°C.

Час реакції звичайно становить від 1 години до 48 годин, або переважно - від 1 до 12 годин.

Сполука (1-5), одержана таким чином, потім може бути використана на наступній стадії після її виділення/очищення за допомогою засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія, або без виділення/очищення.

(Стадія 8)

Ця стадія являє собою спосіб одержання сполуки (1-6) взаємодією сполуки (1-5), одержаної на стадії 7, з карбоновокислотою сполукою (11).

Ця реакція являє собою реакцію амідного сполучання, і це може являти собою звичайну реакцію утворення амиду, описану в літературі, наприклад, [«Theory and Experiment in Peptide Synthesis», Nobuo Izumiya, Maruzen, 1983, або «Comprehensive Organic Synthesis», Vol.6, Pergamon Press, 1991], спосіб на основі цієї методики або поєднання таких способів з традиційно використовуваними. Конкретно, це може здійснити фахівець в даній галузі, використовуючи відомий агент конденсації, або, альтернативно, це досягається активацією з використанням складного ефіру, способом з використанням змішаного ангідриду кислоти, способом з використанням хлорангідриду кислоти або способом з використанням карбодіїмиду, які відомі фахівцям в даній галузі.

Прикладами такого амідуючого агента є тіонілхлорид, оксазолілхлорид, N,N-дициклогексилкарбодіїмід, йодид 1-метил-2-бромпіридинію, N,N'-карбондіїмідазол, дифенілфосфорилхлорид, дифенілфосфорилазид, N,N'-дисукцинїмідилкарбонат, N,N'-дисукцинїмідил оксалат, гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмиду, етилхлороформіат, ізобутилхлороформіат і гексафторфосфат бензотриазо-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію, але з них переважними є тіонілхлорид, гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмиду, N,N-дициклогексилкарбодіїмід і гексафторфосфат бензотриазо-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію.

У реакції утворення амиду основу і агент конденсації можна використати разом з вказаним вище амідуючим агентом.

Використовувана основа може являти собою третинний аліфатичний амін, такий як триметиламін, триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін, N-метилпіролідін, N-метилпіперидин, N,N-диметиланілін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундека-7-єн (DBU) і 1,5-азабіцикло[4.3.0]нона-5-єн (DBN), або ароматичний амін, наприклад, піридин, 4-диметиламінопіридин, піколін, лутидин, хінолін або ізохінолін, але з них переважними є третинні аліфатичні аміни, і особливо переважним є триетиламін або N,N-діізопропілетиламін.

Агент конденсації, який використовують, може, наприклад, являти собою гідрат N-гідроксибензотриазолу, N-гідроксисукцинїмід, N-гідрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоксїмід або 3-гідрокси-3,4-дигідро-4-оксо-1,2,3-бензотриазол, але з них особливо переважним є N-гідроксибензотриазол.

Використовувану кількість сполуки (1-5) варіюють в залежності від типу сполуки, що використовується, і розчинника і інших реакційних умов, але звичайно вона складає від 0,1 до 10 екв., і переважно - від 0,5 до 3 екв., з розрахунку на 1 екв. карбоновокислотного похідного (11) або його реакційноздатного похідного.

Використовувану кількість амідуючого агента варіюють в залежності від типу сполуки, що використовується, і розчинника і інших реакційних умов, але звичайно вона складає від 1 до 10 екв., і переважно - від 1 до 3 екв., з розрахунку на 1 екв. карбоновокислотного похідного (11) або його реакційноздатного похідного.

Використовувану кількість агента конденсації варіюють в залежності від типу сполуки, що використовується, і розчинника і інших реакційних умов, але звичайно вона складає від 1 до 10 екв., і переважно - від 1 до 3 екв., з розрахунку на 1 екв. карбоновокислотного похідного (11) або його реакційноздатного похідного.

Використовувану кількість основи варіюють в залежності від типу сполуки, що використовується, і розчинника і інших реакційних умов, але звичайно вона складає від 1 до 10 екв. і переважно - від 1 до 5 екв.

Використовуваний на цій стадії реакції розчинник може, наприклад, являти собою інертний розчинник, і він конкретно не обмежений, за умови, що такий розчинник не впливає на проведення реакції, при цьому конкретними прикладами є метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан, N,N-диметилформамід, ефір етилової кислоти, метиловий ефір оцтової кислоти, ацетонітрил, бензол, ксилол, толуол, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, диметоксїетан або суміші таких розчинників, але з точки зору підтримки відповідної температури реакції переважними є, наприклад, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил або N,N-диметилформамід.

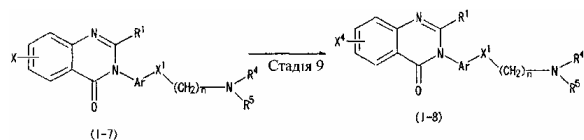
Температура реакції на цій стадії звичайно від -78°C до температури кипіння розчинника, але переважно - від 0 до 30°C .

Час реакції на цій стадії звичайно складає від 0,5 до 96 годин, але переважно - від 3 до 24 годин.

Основу, амідуючий агент і агент конденсації, що використовуються на цій стадії, можна використати в поєднанні.

Сполука (1-6) за даним винаходом, одержана таким чином, потім може бути виділена/очищена з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, зворотне осадження, кристалізація або хроматографія.

Коли група замісника в кільці А являє собою арильну групу або гетероарильну групу, сполуку (1-8) можна одержати наступним способом, використовуючи сполуку (1-7) за даним винаходом, що містить атом галогену в кільці А



(де Х являє собою атом галогену, X^4 являє собою арильну або гетероарильну групу, а інші символи мають вказані вище значення).

(Стадія 9)

Ця стадія являє собою спосіб одержання сполуки (1-8) за даним винаходом, що містить як замісник в кільці А арильну або гетероарильну групу, одержанням іншого похідного сполуки (1-7), яка містить в кільці А атом галогену, такого як хлор, бром або йод.

Для перетворення сполуки (1-7) в сполуку (1-8) здійснювали реакцію сполучання Сузукі (Suzuki).

Більш конкретно, сполуку (1-8) за даним винаходом, що містить як замісник в кільці А арильну або гетероарильну групу, можна одержати взаємодією сполуки (1-7), яка містить атом галогену в кільці А, з $X^4\text{-B(ON)}_2$ в присутності основи, паладієвого каталізатора і, якщо це необхідно, фосфінового ліганду.

Ця стадія може бути здійснена способом, описаним в [«Angew. Chem., Int. Ed. Eng.», 1999, 38(16), pp.2413-2416, by J.P.Wolfe, S.L.Buchwald et al.], способом на основі цієї методики або поєднанням таких способів зі способом, що традиційно використовується.

Використовувана основа може, наприклад, являти собою карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, фторид цезію, фторид калію або фторид натрію.

Використовувана кількість основи звичайно складає від 1 до 10екв., але переважно - від 1 до 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (1-7).

Використовуваний паладієвий каталізатор може, наприклад, являти собою $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Pd(OAc)_3 , $\text{Pd}_3(\text{dba})_3$ або $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.

Використовувана кількість паладієвого каталізатора звичайно складає від 0,01 до 0,5екв., але переважно від 0,05 до 0,2екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (1-7).

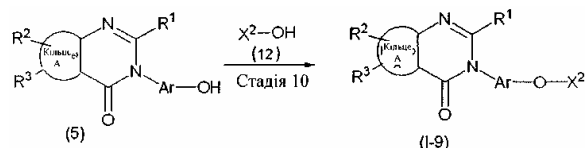
Використовуваний фосфіновий ліганд може, наприклад, являти собою PPh_3 , P(o-tol)_3 , P(tBu)_3 , 2-[ди(трет-бутил)фосфіно]-1,1'-біфеніл, 2-[ди(трет-бутил)фосфіно]-2'-диметиламіно-1,1'-біфеніл, 2-[дициклогексилфосфіно]-1,1'-біфеніл або 2-[дициклогексилфосфіно]-2'-диметиламіно-1,1'-біфеніл.

Використовувана боранова сполука може являти собою комерційне похідне арилбору або похідне гетероарилбору, таке як фенілборна кислота, ефір фенілборної кислоти або діалкілфенілборан, або необхідне для цього похідне бору може бути одержане відомим способом, способом на основі такої методики або поєднанням таких способів зі способом, що традиційно використовується.

Використовувана кількість сполуки бору звичайно складає від 1 до 10екв., але переважно від 2 до 5екв.

Кількість борної кислоти $X^4\text{-B(ON)}_2$ (Х має визначені вище значення) звичайно складає від 1 до 10екв., але переважно від 2 до 5екв.

Сполуку (1-9), що належить до даного винаходу, можна одержати наступним способом



(де символи мають вказані вище значення).

Реакція цієї стадії відома як реакція Міцунобу, і являє собою спосіб, описаний в літературі, наприклад, [Mitsunobu O., «The Use of Diethylazodicarboxylate and Triphenylphosphine in synthesis and Transformation of Natural Products», Synthesis, Vol.1, 1981, pp.1-28], спосіб на основі цієї методики або поєднання таких способів зі способом, що традиційно використовується, в присутності фосфінової сполуки і азосполуки.

Використовувана на цій стадії кількість спиртової сполуки (12) звичайно складає від 0,5 до 10екв., але переважно - від 1 до 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (5).

Фосфінова сполука, що використовується на цій стадії, звичайно являє собою, наприклад, трифенілфосфін або триетилфосфін.

Використовувана кількість фосфінової сполуки звичайно складає від 0,5 до 10екв., але переважно - від 1 до 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (5).

Використовувана азосполука може, наприклад, являти собою діетилазодикарбоксилат або діізопропілазодикарбоксилат.

Використовувана кількість азосполуки звичайно складає від 0,5 до 10екв., але переважно - від 1 до 3екв., з розрахунку на 1екв. сполуки (5).

Час реакції на цій стадії звичайно складає від 1 до 48 годин, але переважно - від 4 до 12 годин.

Температура реакції на цій стадії звичайно в межах кімнатної температури до температури кипіння розчинника, що використовується в реакції, але переважно від 15°C до 30°C.

Використовуваний на цій стадії реакції розчинник конкретно не обмежений, за умови, що він не впливає на проведення реакції, але конкретними прикладами є гетрагідрофуран або толуол.

Сполука (1-9), одержана таким чином, потім може бути виділена/очищена з використанням засобів, відомих з рівня техніки, наприклад, таких як концентрування, концентрування при зниженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, зворотне осадження або хроматографія.

Сполука, що належить до даного винаходу, представлена формулою (I), може бути легко виділена/очищена звичайними засобами виділення/очищення. Такі засоби можуть, наприклад, включати екстракцію розчинником, перекристалізацію, зворотне осадження, колонкову хроматографію або фракційну тонкошарову хроматографію.

Ці сполуки можуть бути перетворені в солі або складні ефіри, які є фармацевтично прийнятними, традиційними способами, або навпаки, вільні сполуки можуть бути одержані з солей або складних ефірів традиційними способами.

Конденсоване 4-оксопіримідинове похідне за даним винаходом може існувати у вигляді фармацевтично прийнятної солі, і таку сіль можна одержати відповідно до традиційних способів, використовуючи сполуку, представлену вказаною вище формулою (I). Прикладами такої кислотнo-адитивної солі є солі галогенових кислот, такі як гідрохлорид, гідрофторид, гідробромід і гідройодид; солі неорганічних кислот, такі як нітрат, перхлорат, сульфат, фосфат і карбонат; солі нижчих алкілсульфонових кислот, такі як сіль метансульфонової кислоти, сіль трифторметансульфонової кислоти і сіль етансульфонової кислоти; арилсульфонати, такі як сіль бензолсульфонової кислоти і сіль п-толуолсульфонової кислоти; солі органічних кислот, такі як фумарат, сукцинат, цитрат, тартрат, оксалат і малеат; і солі амінокислот, такі як глутамат і аспартат.

Приклади основно-адитивної солі являють собою солі лужних металів, такі як солі натрію і калію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію і магнію, солі амонію і солі органічних основ, такі як гуанідин, триетиламін і дициклогексиламін. Сполука за даним винаходом може, крім того, існувати у вигляді вільної сполуки, у формі гідрату солі або сольвату.

Сполуку, представлену формулою (I), можна вводити перорально або можна використати непероральний шлях введення.

При клінічному використанні сполуки за даним винаходом її можна також об'єднувати з іншими фармацевтично прийнятними добавками в різних фармацевтичних препаратах, в залежності від способу введення. Такі добавки можуть являти собою добавки, що звичайно використовуються в фармацевтичних препаратах, такі як желатин, лактоза, білий м'який цукор, оксид титану, крохмаль, кристалічна целюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, кукурудзяний крохмаль, мікрокристалічний віск, білий вазелін, алюмометасилікат магнію, безводний фосфат кальцію, лимонна кислота, трицитрат натрію, гідроксипропілцелюлоза, сорбіт, складні ефіри жирних кислот сорбітану, полісорбат, складні ефіри жирних кислот сахарози, поліоксіетилен, гідрована касторова олія, полівінілпіролідон, стеарат магнію, світла безводна кремнієва кислота, тальк, рослинна олія, бензиловий спирт, аравійська камедь, пропіленгліколь, поліалкіленгліколь, циклодекстрин або гідроксипропілциклодекстрин.

Форма для введення такого фармацевтичного препарату у вигляді суміші з вищезгаданими добавками може являти собою твердий препарат, такий як таблетки, капсули, гранули, порошки або супозиторії, або рідкий препарат, такий як сиропи, еліксири або ін'єкції, і їх можна одержати у відповідності зі способами, що звичайно використовуються для одержання фармацевтичних композицій. У разі рідкого препарату, його можна розчиняти або суспендувати у воді або іншому придатному середовищі. Зокрема, у разі ін'єкції, композицію можна розчинити або суспендувати в фізіологічному сольовому розчині або виноградному цукрі, і, якщо це необхідно, можна додати буфери і консерванти. Такі фармацевтичні препарати можуть містити сполуку за даним винаходом в кількості від 1,0 до 100%мас., але переважно - від 1,0 до 60%мас., з розрахунку на загальну кількість препарату.

Фармацевтичні препарати, що містять сполуку за даним винаходом, можна одержати, наприклад, у відповідності з наступними фармацевтичними прикладами.

(Фармацевтичний приклад 1)

10 частин сполуки прикладу 1, 15 частин важкого оксиду магнію і 75 частин лактози однорідно змішували з одержанням порошку або композиції у вигляді дрібних частинок з розміром 350мкм або менше. Цей порошок вводили в контейнер у вигляді капсули з одержанням капсули.

(Фармацевтичний приклад 2)

45 частин сполуки прикладу 1, 15 частин крохмалю, 16 частин лактози, 21 частину кристалічної целюлози, 3 частини полівінілового спирту і 30 частин дистильованої води однорідно змішували, подрібнювали, сушили і сортували з одержанням гранул, що мають діаметр від 1410 до 177мкм.

(Фармацевтичний приклад 3)

Після одержання гранул таким же способом, як описано в фармацевтичному прикладі 2, 3 частини стеарату кальцію додавали до 96 частин цих гранул і пресували в таблетки, що мають діаметр 10мм.

(Фармацевтичний приклад 4)

10 частин кристалічної целюлози і 3 частини стеарату кальцію додавали до 90 частин гранул, одержаних в фармацевтичному прикладі 2, пресували в таблетки, що мають діаметр 8мм, і додавали змішану суспензію, що включає замочений желатин/осаджений карбонат кальцію, з одержанням таблеток, що мають цукрове покриття.

Такі фармацевтичні препарати можуть також містити інші терапевтично корисні сполуки.

Сполуку за даним винаходом можна використати в сполученні з іншими засобами, корисними для лікування порушень обміну речовин і/або порушень живлення. Такі інгредієнти в таких сполученнях можна вводити в різний час або одночасно в процесі лікування, або можна вводити у вигляді різних лікарських препаратів або у вигляді одного фармацевтичного препарату. Тому повинно бути зрозуміло, що даний винахід включає одночасне введення або введення в різний час, і термін «введення» в контексті даного винаходу потрібно розуміти саме таким чином. Діапазон комбінацій сполуки за даним винаходом з іншими

засобами, корисними при порушеннях обміну речовин і/або порушеннях живлення, в принципі, охоплює комбінації зі всіма фармацевтичними препаратами, корисними для лікування порушень обміну речовин і/або порушень живлення.

Сполуку за даним винаходом можна використати в сполученні з іншими лікарськими засобами, ефективними для лікування, профілактики або контролю таких розладів, як гіпертензія, гіпертензія, пов'язана з ожирінням, розлади, пов'язані з гіпертензією, гіпертрофія серця, гіпертрофія лівого шлуночка і метаболічний синдром, ожиріння і пов'язані з ожирінням розлади. Для профілактики або лікування цих розладів інші лікарські засоби (супутні лікарські засоби) можна вводити одночасно, окремо або послідовно. При одночасному використанні з одним, двома або більше іншими лікарськими засобами, введення можна здійснювати у вигляді однієї дози. Однак в комбінаційній терапії композицію, що містить сполуку за даним винаходом, і супутні лікарські засоби, можна вводити одночасно, окремо або послідовно у вигляді різних упаковок. Також можна здійснювати введення з інтервалами у часі.

Розмір дози супутніх лікарських засобів може бути визначений на основі дози, що використовується в клінічній практиці, і його можна відповідним чином вибрати в залежності від конкретного пацієнта, шляху введення, захворювання або комбінації, що використовується. Спосіб введення супутнього лікарського засобу конкретно не обмежений, і досить об'єднати яким-небудь чином сполуку за даним винаходом і супутній лікарський засіб. Приклади способу введення включають: 1) введення єдиного фармацевтичного препарату, одержаного одночасним змішуванням сполуки за даним винаходом з іншим лікарським засобом; 2) одночасне введення двох типів фармацевтичних препаратів, виготовлених окремим одержанням сполуки за даним винаходом і іншого лікарського засобу, тим же введенням; 3) введення двох типів фармацевтичних препаратів, виготовлених окремим одержанням сполуки за даним винаходом і іншого лікарського засобу, тим же введенням з інтервалом у часі; 4) одночасне введення двох типів фармацевтичних препаратів, виготовлених окремим одержанням сполуки за даним винаходом і іншого лікарського засобу, різними шляхами введення, і 5) введення двох типів фармацевтичних препаратів, виготовлених окремим одержанням сполуки за даним винаходом і іншого лікарського засобу, різними шляхами введення з інтервалом у часі (наприклад, введення сполуки за даним винаходом з подальшим введенням іншого лікарського засобу або в зворотному порядку).

Співвідношення для змішування сполуки за даним винаходом і іншого лікарського засобу можна відповідним чином вибрати в залежності від лікарських засобів, що вводяться, шляху введення і захворювання.

Приклади супутніх лікарських засобів, що використовуються в даному винаході, включають антидіабетичні засоби, засоби, що знижують рівень ліпідів, антигіпертензивні засоби і засоби проти ожиріння. Два або більше з цих супутніх лікарських засобів можна поєднувати у відповідній пропорції.

Приклади антидіабетичних засобів включають:

- 1) агоністи PPAR γ , такі як глітазони (наприклад, циглітазон; дарглітазон; енглітазон; ізаглітазон (MCC-555); піоглітазон; розиглітазон; троглітазон; BRL49653; CLX-0921; 5-BTSD і т. п.) і G1 0207, LG-100641, LY-300512 і т. п.;
- 2) бігуаніди, такі як буформін; метформін і фенформін і т. п.;
- 3) інгібітори протейнінрозинфосфатази-1B;
- 4) сполуки сульфонілсечовини, такі як ацетогексамід; хлорпропамід; діабінез; глібенкламід; гліпізид; глібурид; глімеперид; гліклазид; гліпентид; гліквідон; глісоламід; толазамід і толбутамід і т. п.;
- 5) меглітиніди, такі як репаглінід і натеглінід і т. п.;
- 6) інгібітори альфа-глюкозидгидролази, такі як акарбоза; адипозин; каміглібоза; еміглітат; міглітол; воглібоза; прадиміцин-Q; салбостатин; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945 і MOR 14 і т. п.;
- 7) інгібітори альфа-амілази, такі як тендамістат, трестатин і A1-3688 і т. п.;
- 8) засоби, що посилюють секрецію інсуліну, такі як ліноглірид і A-4166 і т. п.;
- 9) інгібітори жирнокислотного окислення, такі як кломоксир і етомоксир і т. п.;
- 10) антагоністи A2, такі як мідаглізон; ізаглідол; дериглідол; ідазоксан; еароксан і флупароксан і т. п.;
- 11) інсулін або інсуліноміметики, такі як біота, LP-100, новаралід, інсулін детемір, інсулін лізпро, інсулін гларгін, інсулін-цинкова суспензія; Lys-Pro інсулін, GLP-1 (73-7) і GLP-1 (7-36)-NH2 і т. п.;
- 12) нетіазолідиндіонові засоби, такі як JT-501 і фарглітазар і т. п.;
- 13) подвійні агоністи PPAR α/γ , такі як CLX-0940, GW-1536, GW1929, GW-2433, KRP-297, 1-796449, LR-90 і SB 219994 і т. п.;
- 14) інші лікарські засоби - сенсibilізатори інсуліну; і
- 15) агоністи VPAC2 рецептора.

Приклади засобів, що знижують рівень ліпідів, включають:

- 1) засоби, що посилюють екскрецію жовчних кислот, такі як холестирамін, колючевел, колестипол, діалкіламіноалкілпохідні поперечношито декстрану; Colestid®; LoCholest® і Questran® і т. п.;
- 2) інгібітори HMG-CoA редуктази, такі як аторвастатин, ітавастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, ривастатин, розувастатин, симвастатин і ZD-4522 і т. п.;
- 3) інгібітори HMG-CoA синтази;
- 4) інгібітори абсорбції холестерину, такі як складні ефіри етанолу, бета-ситостерин, стеринглікозиди, езетимід і т. п.;
- 5) інгібітори кислого коферменту А - холестеринацилтрансферази (ACAT), такі як авасимід, ефлуциміб, KY505, SMP 709 і т. п.;
- 6) інгібітори CETP, такі як JTT 705, торсетраніб, CP 532,632, BAY63-2149, SC 591, SC 795 і т. п.;
- 7) інгібітори скваленсинтетази;
- 8) антиоксиданти, такі як пробукол і т. п.;
- 9) агоністи PPAR α , такі як беклофібрат, бензафібрат, ципрофібрат, клофібрат, сіофібрат, фенофібрат, гемклабен і гемфіброзил, GW 7647, BM 170744, LY518674 і похідні фібринової кислоти, такі як Atromid®, Lapid® і Tricog® і т. п.;
- 10) модулятори FXR рецептора, такі як GW 4064, SR 103912 і т. п.;

- 11) LXR рецептори, такі як GW 3965, T9013137 і XTCO179628 і т. п.;
- 12) інгібітори синтезу ліпопротеїнів, такі як ніацин;
- 13) інгібітори системи ренін-ангіотензин;
- 14) часткові агоністи PPAR5;
- 15) інгібітори зворотного поглинання жовчних кислот, такі як BARI 1453, SC435, PHA384640, S-435, AZD7706 і т. п.;
- 16) агоністи PPAR5, такі як GW 501516, GW 590735 і т. п.;
- 17) інгібітори синтезу тригліцеридів;
- 18) інгібітори транспорту тригліцеридів в мікосомах, такі як інплітапід, LAB687, CP346086 і т. п.;
- 19) модулятори транскрипції;
- 20) інгібітори скваленоксидази;
- 21) активатори рецепторів ліпопротеїну низької щільності (LDL);
- 22) інгібітори агрегації тромбоцитів;
- 23) інгібітори 5-LO або FLAP; і
- 24) агоністи рецепторів ніацину.

Приклади антигіпертензивних засобів включають:

1) діуретики, такі як тіазиди, включаючи хлорталідон, хлортіазид, дихлорфенамід, гідрофлуметіазид, індапамід і гідрохлортіазид; петлеві діуретики, такі як буметанід, етакринова кислота, фуросемід і торсемід; натрійзберігаючі засоби, такі як амілорид і триамтерен; і антагоністи альдостерону, такі як спіронолактон, епіренон і т. п.;

2) бета-адренергічні блокатори, такі як ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, бевантолол, бісопролол, бопіндолол, картеолол, карведілол, целіпролол, есмолол, інденолол, метапролол, надолол, небіволол, пенбутолол, піндолол, пропанолол, соталол, тертатолол, тилізол, тимолол і т. п.;

3) блокатори кальцієвих каналів, такі як амлодипін, аранідипін, азелнідипін, барнідипін, бенідипін, безпридил, циналдипін, клевідипін, дилтіазем, ефонідипін, фелодипін, галопаміл, ізрадипін, лацидипін, лемілдіпін, лерканідипін, нікардипін, ніфедипін, нілвадипін, німодепін, нісолдипін, нітрендипін, манідипін, пранідипін, верапаміл і т. п.;

4) інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ACE), такі як беназеприл; каптоприл; цилазаприл; делаприл; еналаприл; фосиноприл; імідаприл; лосиноприл; моєксиприл; хінаприл; хінаприлат; раміприл; периндоприл; кваніприл; спіраприл; тенокаприл; трандолаприл, зофеноприл і т. п.;

5) інгібітори нейтральної ендопептидази, такі як омапатрилат, кадоксатрил і екадотрил, фосидотрил, сампатрилат, AVE7688, ER4030 і т. п.;

6) антагоністи ендотеліну, такі як тезосентан, A308165, YM62899 і т. п.;

7) вазодилататори, такі як гідралазин, клонідин, міноксидил, нікотиніловий спирт і т. п.;

8) антагоністи рецептора ангіотензину II, такі як кандесартан, епросартан, ірбесартан, лосартан, пратосартан, тасосартан, телмісартан, валсартан, і EXP-3137, FI6828K, RNN6270 і т. п.;

9) α/β адренергічні блокатори, такі як ніпраділол, аротинолол, амосулолол і т. п.;

10) блокатори альфа 1, такі як теразосин, урапідил, празосин, буназосин, тримазосин, доксазосин, нафтопідил, індорамін, WHIP 164, XEN010 і т. п.;

11) агоністи альфа 2, такі як лофексидин, тіаменідин, моксонідин, рилменідин, гуанобенз і т. п.;

12) інгібітори альдостерону і т. п. Приклади засобів проти ожиріння включають:

1) інгібітори транспортера 5HT (серотоніну), такі як пароксетин, флуоксетин, фенфлурамін, флувоксамін, сертралін і іміпрамін;

2) інгібітори транспортера NE (норепінефрину), такі як GW 320659, деспірамін, талсупрам і номіфензин;

3) антагоністи зворотні агоністи CB-1 (канабіноїдного-1 рецептора), такі як римонабант (Sanofi Synthelabo), SR-147778 (Sanofi Synthelabo), BAY 65-2520 (Bayer) і SLV 319 (Solvay), і засоби, розкриті в [патенті США №5532237, патенті США №4973587, патенті США №5013837, патенті США №5081122, патенті США №5112820, патенті США №5292736, патенті США №5624941, патенті США №6028084: WO 96/33159, WO 98/33765, WO 98/43636, WO 98/43635, WO 01/09120, WO 01/96330, WO 98/31227, WO 98/41519, WO 98/37061, WO 00/10967, WO 00/10968, WO 97/29079, WO 99/02499, WO 01/58869, WO 02/076949, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 03/006007 і WO 03/007887 і EP-658546];

4) антагоністи греліну, такі як розкриті в [WO 01/87335 і WO 02/08250];

5) антагоністи/зворотні агоністи H3 (гістаміну H3), такі як тіоперамід, 3-(1H-імідазол-4-іл)пропіл N-(4-пентеніл)карбамат, клобенпропіт, йодофенпропіт, імопроксифан, GT2395, і A331440, і засоби, розкриті в [WO 02/15905]; і O-[3-(1H-імідазол-4-іл)пропано]карбамати, піперидинвмісні антагоністи гістамінового H3-рецептора [Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001), похідні бензофенону (Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001)], заміщені N-фенілкарбамати [Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000)] і похідні проксифану [Sasse, A. et al., J. Med. Chem., 43:3335-43 (2000)];

6) антагоністи рецептора меланінконцентруючого гормону 1 (MCH1R), такі як T-226296 (Takeda), SNP-7941 (Synaptic) і засоби, розкриті в [WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799 і WO 03/004027, і Японській Патентній Заявці № JP 2001-226269];

7) агоністи/антагоністи MCH2R (меланінконцентруючого гормону 2R);

8) антагоністи NPY1 (нейропептиду YY1), такі як BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906 і GI-264879; і засоби, розкриті в [патенті США №6001836; WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 і WO 01/89528];

9) антагоністи NPY5 (нейропептиду YY5), такі як 152,804, GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X; FR235,208; FR226928, FR240662, FR252384; 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, LY-366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A, JCF-104 і H409/2 і засоби, розкриті в [патенті США №6140354, патенті США №6191160, патенті США №6258837, патенті США №6313298, патенті США №6337332, патенті США №6329395 і патенті США №6340683; патенті США №6326375; патенті США №6329395; патенті США №6337332; патенті США №6335345; EP-01010691 і EP-01044970; і WO97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/107409, WO 00/185714, WO

00/185730, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737; WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/20488, WO 02/22592, WO 02/48152, WO 02/49648 і WO 02/094789; і Norman et al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000)];

10) лептин, такий як рекомбінантний лептин людини (PEG-OB, Hoffman La Roche) і рекомбінантний метіоніл-лептин людини (Amgen);

11) похідні лептину, такі як описані в [патенті США №5552524, патенті США №5552523, патенті США №5552522 і патенті США №5521283; і WO 96/23513, WO 96/23514, WO 96/23515, WO 96/23516, WO 96/23517, WO 96/23518, WO 96/23519 і WO 96/23520];

12) антагоністи опіоїдів, такі як налмефен (Revex®), 3-метоксиналтрексон, налоксон і налтрексон; і засоби, розкриті в [WO 00/21509];

13) антагоністи орексину, такі як SB-334867-A; і засоби, розкриті в [WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232, WO 02/51838 і WO 03/023561];

14) агоністи BRS3 (рецептора бомбезину підтипу 3);

15) агоністи CCK-A (холецистокініну-A), такі як AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 і SR146131, і засоби, розкриті в [патенті США №5739106];

16) CNTF (циліарні нейротрофічні фактори), такі як GI-181771 (Glaxo-SmithKline); SR146131 (Sanofi Synthelabo); бутабіндид; і PD170,292, PD149164 (Pfizer);

17) похідні CNTF, такі як аксокін (Regeneron); і засоби, розкриті в [WO 94/09134, WO 98/22128 і WO 99/43813];

18) агоністи GHS (рецептора стимулятора секреції гормону росту), такі як NN703, гексарелін, МК-0677, SM-130686, CP-424,391, 1-692,429 і 1-163,255, і засоби, розкриті в [патенті США №6358951, патентних заявках США №№ 2002/049196 і 2002/022637; і WO 01/56592 і WO 02/32888];

19) агоністи 5HT_{2c} (серотонінового рецептора 2c), такі як BVT933, DPCA37215, IK264; PNU22394; WAY161503, R-1065 і YM348; і засоби, розкриті в [патенті США №3914250; і WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152; WO 02/51844, WO 02/40456 і WO 02/40457];

20) агоністи Mc3r (рецептора меланокортину 3);

21) агоністи Mc4r (рецептора меланокортину 4), такі як CHIR86036 (Chiron); ME-10142 і ME-10145 (Melasure), і засоби, розкриті в [WO 99/64002, WO 00/74679, WO 01/991752, WO 01/74844, WO 01/70708, WO 01/70337, WO 01/91752, WO 02/059095, WO 02/059107, WO 02/059108, WO 02/059117, WO 02/12166, WO 02/11715, WO 02/12178, WO 02/15909, WO 02/068387, WO 02/068388, WO 02/067869, WO 03/007949 і WO 03/009847];

22) інгібітори повторного поглинання моноаміну, такі як сибутратмін (Mendia®/Reductil®) і його сіль, і засоби, розкриті в [патенті США №4746680, в патенті США №4806570 і в патенті США №5436272, в патентній заявці США №2002/0006964 і WO 01/27068, і WO 01/62341];

23) інгібітори повторного поглинання серотоніну, такі як дексфенфлурамін, флуоксетин і засоби, розкриті в [патенті США №6365633, WO 01/27060 і WO 01/162341];

24) агоністи GLP-1 (глюкагонподібного пептиду 1);

25) Топірамат (Торімакс®);

26) фітофармсполука 57 (CP 644,673);

27) інгібітори ACC2 (ацетил-СоА карбоксилази-2);

28) агоністи β₃ (бета-адренорецептора 3), такі як AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, 1-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, W 427353, Trecadrine, Zeneca D7114, SR 59119A і засоби, розкриті в [патенті США №5705515, в патенті США №5451677; і WO 01/74782 і WO 02/32897];

29) інгібітори DGAT1 (діацилгліцеринацилтрансферази 1);

30) інгібітори DGAT2 (діацилгліцеринацилтрансферази 2);

31) інгібітори FAS (синтази жирних кислот), такі як Cerulenin і C75;

32) інгібітори PDE (фосфодіестерази), такі як теофілін, пентоксифілін, запринаст, силденафіл, амринон, мілринон, циклостамід, роліпрам і ціломіласт;

33) агоністи тиреоїдного гормону β, такі як KB-2611 (KaroBioBMS) і засоби, розкриті в [WO 02/15845 і JP2000-256190];

34) активатори UCP-1 (незв'язуючого білка 1, 2 або 3), такі як фітанова кислота, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталініл)-1-пропеніл]бензойна кислота (TTNPB), і ретиноева кислота; і засоби, розкриті в [WO 99/00123];

35) ацилестрогени, такі як олеоїлестрон, розкриті в [Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9(2001)];

36) антагоністи глюкোকортикоїдів;

37) інгібітори 11β HSD-1 (11-бета-гідроксистероїддегідрогенази типу 1), такі як BVT 3498, BVT 2733, і засоби, розкриті в [WO 01/90091, WO 01/90090 і WO 01/90092];

38) інгібітори SCD-1 (стеароїл-СоА десатурази-1);

39) інгібітори дипептидилпептидази IV (DP-IV), такі як ізолеїцинтаізолідид, валініпіролідид, NVP-25 DPP728, AF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; і сполуки, розкриті в [WO 03/004498, WO 03/004496, EP 1258476, WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/000180 і WO 03/000181];

40) інгібітори ліпази, такі як тетрагідроліпстатин (орлістат/Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, ліпстатин, теасапонін і діегилумбеліферил фосфат, FL-386, WAY-121898, Bay-n-3176, валілактон, естерацин, ебелактон А, ебелактон В, RHC 80267, і засоби, розкриті в [WO 01/77094 і в патенті США №4598089, патенті США №4452813, патенті США №5512565, патенті США №5391571, патенті США №5602151, патенті США №4405644, в патенті США №4189438 і патенті США №4242453];

41) інгібітори транспортера жирних кислот;

42) інгібітори транспортера дикарбоксилату;

- 43) інгібітори транспортера глюкози;
- 44) інгібітори транспортера фосфату;
- 45) агоністи меланокортину, такі як Melanotan II, або засоби, розкриті в [WO 99/64002 і WO 00/746799];
- 46) антагоністи меланінконцентруючого гормону;
- 47) антагоністи галаніну;
- 48) агоністи ССК;
- 49) кортикотропінвизвольняючий гормон; і
- 50) агоністи фосфодіестерази-3В (PDE3B); і т. п.

Вказані вище комбінації включають комбінації композиції за даним винаходом не тільки з одною з інших активних сполук, але також з двома або більше іншими активними сполуками. Необмежувальні приклади включають комбінації композицій за даним винаходом з однією, двома або більше активними сполуками (супутніми лікарськими засобами), вибраними з засобів, що знижують рівень ліпідів, і антигіпертензивних засобів. Комбінації композицій за даним винаходом з однією, двома або більше активними сполуками (супутніми лікарськими засобами), вибраними з засобів, що знижують рівень ліпідів, і антидіабетичних засобів, корисні для лікування, контролю або профілактики метаболічного синдрому. Зокрема, композиції, що включають засіб проти ожиріння, антигіпертензивний засіб, в доповнення до антидіабетичного засобу і/або засобу, що знижує рівень ліпідів, корисні для синергічного лікування, контролю або профілактики метаболічного синдрому.

При клінічному застосуванні сполук за даним винаходом доза і частота введення залежать від статі, віку, ваги і стану пацієнта і від типу і тривалості ефекту, який бажано одержати. Однак при пероральному введенні дорослому пацієнту доза становить 0,01-100мг/кг, але переважно 0,3-1мг/кг на день, для введення у вигляді однієї або декількох доз, і при непероральному введенні дорослому пацієнту доза становить 0,001-10мг/кг, але переважно 0,001-0,1мг/кг на день, для введення у вигляді однієї або декількох доз.

Лікуючий лікар, ветеринар або клініцист зможе легко визначити ефективну фармакологічну кількість лікарського засобу для профілактики, пригнічення або зупинки процесу захворювання.

Приклади

Даний винахід далі буде описаний за допомогою прикладів, але повинно бути зрозуміло, що даний винахід не обмежується яким-небудь чином наведеними нижче прикладами.

Для тонкошарової хроматографії, яку використовують в прикладах, для пластин використовували силікагель 60F245 (Merck), а як засоби детекції використали УФ-детектор. Wakogel™ C-300 (Wako Pure Chem.) використали як силікагель для колонок, і LC-SORBTM SP-B-ODS (Chemco) або YMC-GEL™ ODS-AQ120-S50 (Yamamura Chemical Research Institute) використали як силікагель для колонок із оберненою фазою. Мас-спектр вимірювали методом іонізації електроспреєм (ESI), використовуючи Quattro (продукт від Micromass Co.).

При аналізі ЯМР-спектра в розчині важкого диметилсульфоксиду вимірювання здійснювали з використанням спектрометра Gemini-200 (200МГц, Varian), Gemini-300 (300МГц, Varian), Mercury 400 (400МГц, Varian) або Inova 400 (400МГц, Varian), використовуючи диметилсульфоксид як внутрішній стандарт, і всі значення виражали у вигляді мільйонних часток (м.ч.).

У представлених нижче прикладах аббревіатури мають наступні значення:

i-Bu: ізобутильна група

n-Bu: н-бутил

t-Bu: трет-бутил

Me: метильна група

Et: етильна група

Ph: фенільна група

i-Pr: ізопропільна група

n-Pr: н-пропільна група

CDCl₃: важкий хлороформ

CD₃OD: важкий метанол

DMSO-d₆: важкий диметилсульфоксид.

Абревіатури, що використовуються для позначення спектрів ядерного магнітного резонансу, мають наступні значення:

s: синглет

d: дублет

dd: подвійний дублет

t: триплет

m: мультиплет

ушир.: уширений

кв.: кuartет

J: константа взаємодії

Гц: герц

Приклад 1

2-етил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3Н)-хіназолінон

(1) Одержання 2-етил-4Н-3,1-бензоксазин-4-ону

Антраїлову кислоту (10г, 72,9ммоль) і пропіононий ангідрид (20,9г, 160ммоль) змішували і перемішували при 130°C протягом 2 годин. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, залишок розчиняли в метиленхлориді, органічну фазу промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, а потім дистильованою водою і сушили безводним сульфатом натрію. Цільову сполуку (12,5г, 98%) одержували у вигляді безбарвної твердої речовини після того як сульфат натрію відфільтровували і продукт концентрували досуха.

(2) Одержання 2-етил-3-(4-гідроксифеніл)-4-(3Н)-хіназолінону

2-етил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он (6,5г, 37,1ммоль) і 4-амінофенол (4,05г, 37,1ммоль) розчиняли в

диметилформаміді (18мл) і перемішували при 140°C протягом 10 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали дистильовану воду (94мл) і твердий осад відфільтровувати. Продукт перекристалізовували (етанол) і цільову сполуку (6,52г, 66%) одержували у вигляді кристалів ясно-коричневого кольору.

(3) Одержання 2-етил-3-[4-(3-хлорпропокси)феніл]-4(3Н)-хіназолінону

2-етил-3-[4-(гідроксифеніл)-4(3Н)-хіназолінон (17,9г, 67,5ммоль), 1,3-бромхлорпропан (12,1г, 70,3ммоль) і карбонат калію (19,7г, 143ммоль) змішували в диметилформаміді (180мл) і перемішували при 80°C протягом 2 годин.

Після випаровування розчинника при зниженому тиску додавали етилацетат і дистильовану воду. Після екстрагування етилацетатом органічну фазу промивали дистильованою водою і сушили безводним сульфатом натрію.

Сульфат натрію відфільтровувати, фільтрат упарювали при зниженому тиску і одержану тверду речовину промивали етанолом з одержанням цільової сполуки (19,1г, 82%) у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору.

(4) Одержання 2-етил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3Н)-хіназолінону

2-етил-3-[4-(3-хлорпропокси)феніл]-4(3Н)-хіназолінон (19г, 55,6ммоль), піперидин (23,7г, 278ммоль), карбонат калію (11,5г, 83,4ммоль) і йодид калію (13,8г, 83,4ммоль) змішували в диметилформаміді (400мл) і перемішували при 80°C протягом 24 годин

Розчинник випаровували при зниженому тиску, залишок розчиняли в етилацетаті і органічну фазу промивали дистильованою водою і сушили безводним сульфатом натрію.

Після очищення колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=30/1) вказану в заголовку сполуку (10,1г, 47%) одержували у вигляді безбарвних кристалів перекристалізацією з діетилового ефіру/гептану

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,22 (3Н, т, J=7,2Гц), 1,41-1,47 (2Н, м), 1,57-1,64 (4Н, м), 1,97-2,05 (2Н, м), 2,36-2,58 (8Н, м), 4,06 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,02 (2Н, д, J=8,4Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,4Гц), 7,43 (1Н, т, J=7,6Гц), 7,67-7,78 (2Н, м), 8,25 (1Н, д, J=8,4Гц).

Сполуки прикладів 2-16 можна одержати таким же способом, як вказано в прикладі 1, способом на основі цієї методики або їх поєднанням з традиційним способом, використовуючи відповідну антранілову кислоту, ангідрид кислоти, амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і амін як вихідні речовини.

Приклад 2

2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і піперидин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,55 (2Н, м), 1,50-1,64 (4Н, м), 1,97-2,04 (2Н, м), 2,25 (3Н, с), 2,37-2,46 (4Н, ушир.с), 2,49 (2Н, т, J=6,8Гц), 4,06 (2Н, т, J=6,8Гц), 7,03 (2Н, д, J=8,4Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,4Гц), 7,44 (1Н, т, J=8,0Гц), 7,65 (1Н, д, J=8,8Гц), 7,74 (1Н, т, J=8,0Гц), 8,25 (1Н, д, J=8,0Гц).

Приклад 3

2-метил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і піролідин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,49 (2Н, м), 1,58-1,66 (4Н, м), 2,25 (3Н, с), 2,48-2,58 (4Н, ушир.с), 2,81 (2Н, т, J=6,0Гц), 4,15 (2Н, т, J=5,6Гц), 7,03 (2Н, д, J=9,2Гц), 7,13 (2Н, д, J=9,2Гц), 7,44 (1Н, т, J=8,0Гц), 7,65 (1Н, д, J=8,0Гц), 7,72 (1Н, т, J=7,2Гц), 8,25 (1Н, д, J=8,0Гц).

Приклад 4

3-[4-[3-(діетиламіно)пропокси]феніл]-2-метил-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і діетиламін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,04 (6Н, т, J=7,2Гц), 1,91-2,00 (2Н, м), 2,25 (3Н, с), 2,55 (4Н, кв, J=6,8Гц), 2,63 (2Н, т, J=6,8Гц), 4,06 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,03 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,13 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,44 (1Н, т, J=8,4Гц), 7,65 (1Н, д, J=8,0Гц), 7,74 (1Н, т, J=8,0Гц), 8,25 (1Н, д, J=8,0Гц).

Приклад 5

2-метил-3-[4-[3-(2-метил-1-піролідиніл)пропокси]феніл]-4(3Н)-хіназолінон (рацемічна суміш)

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і 2-метилпіролідин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,10 (3Н, д, J=6,4Гц), 1,37-1,46 (1Н, м), 1,65-1,72 (2Н, м), 1,86-1,97 (1Н, м), 1,99-2,17 (3Н, м), 2,17-2,24 (1Н, м), 2,25 (3Н, с), 2,26-2,33 (1Н, м), 2,96-3,03 (1Н, м), 3,16-3,23 (1Н, м), 4,05-4,10 (2Н, м), 7,03 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,13 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,44 (1Н, т, J=8,0Гц), 7,65 (1Н, д, J=8,8Гц), 7,74 (1Н, т, J=8,0Гц), 8,25 (1Н, д, J=8,0Гц).

Приклад 6

3-[4-[3-(2,5-диметил-1-піролідиніл)пропокси]феніл]-2-метил-4(3Н)-хіназолінон (суміш цис- і транс-ізомерів)

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і 2,5-диметилпіролідин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,12 (6Н, д, J=6,0Гц), 1,35-1,40 (2Н, м), 1,80-1,86 (2Н, м), 1,94-2,00 (2Н, м), 2,57-2,66 (2Н, м), 2,76 (2Н, т, J=7,2Гц), 4,06 (2Н, т, J=6,0Гц), 7,02 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,44 (1Н, т, J=7,2Гц), 7,65 (1Н, д, J=8,0Гц), 7,74 (1Н, т, J=8,4Гц), 8,25 (1Н, д, J=8,0Гц).

Приклад 7

2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)бутоксифеніл]-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 1,4-бромхлорбутан і піперидин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,53 (2Н, м), 1,57-1,65 (4Н, м), 1,66-1,75 (2Н, м), 1,97-2,06 (2Н, м), 2,25 (3Н, с), 2,36-2,50 (6Н, м), 4,03 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,01 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,44 (1Н, т,

J=8,0Гц), 7,65 (1H, д, J=7,6Гц), 7,74 (1H, т, J=8,0Гц), 8,25 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 8

3-[4-[3-(1-азепаніл)пропокси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і азепан як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,62-1,70 (8H, м), 2,25 (3H, с), 2,73 (4H, ушир.с), 4,08 (2H, т, J=6,2Гц), 7,03 (2H, д, J=8,4Гц), 7,12 (2H, д, J=8,4Гц), 7,44 (1H, т, J=8,0Гц), 7,65 (1H, д, J=8,8Гц), 7,74 (1H, т, J=8,0Гц), 8,25 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 9

3-[4-[3-(1-азоканіл)пропокси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і азокан як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,57-1,63 (8H, м), 2,26 (3H, с), 2,56 (4H, ушир.с), 4,08 (2H, т, J=6,2Гц), 7,03 (2H, д, J=8,4Гц), 7,12 (2H, д, J=8,4Гц), 7,44 (1H, т, J=8,0Гц), 7,65 (1H, д, J=8,8Гц), 7,74 (1H, т, J=8,0Гц), 8,25 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 10

2-метил-3-[4-[3-(2-метил-1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон (рацемічна суміш)

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і 2-метилпіперидин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,14 (3H, д, J=5,5Гц), 1,36 (1H, ушир.с), 1,36 (1H, ушир.с), 2,03 (1H, ушир.с), 2,26 (3H, с), 2,42 (1H, ушир.с), 2,60 (1H, ушир.с), 2,93 (1H, ушир.с), 4,08 (2H, т, J=6,2Гц), 7,03 (2H, д, J=8,4Гц), 7,12 (2H, д, J=8,4Гц), 7,44 (1H, т, J=8,0Гц), 7,65 (1H, д, J=8,8Гц), 7,74 (1H, т, J=8,0Гц), 8,25 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 11

2-метил-3-[4-[3-(4-метил-1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і 4-метилпіперидин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,93 (3H, д, J=6,6Гц), 1,25-1,30 (1H, м), 1,36 (1H, ушир.с), 1,62-1,65 (1H, м), 1,92-2,03 (1H, м), 2,25 (3H, с), 2,49-2,51 (1H, м), 2,90-2,93 (1H, м), 4,06 (2H, т, J=6,2Гц), 7,02 (2H, д, J=6,6Гц), 7,12 (2H, д, J=6,6Гц), 7,46 (1H, т, J=6,5Гц), 7,65 (1H, д, J=7,7Гц), 7,76 (1H, т, J=8,4Гц), 8,26 (1H, д, J=8,4Гц).

Приклад 12

3-[4-[3-[(2R,6S)-2,6-диметил-1-піперидиніл]пропокси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і (2R,6S)-2,6-диметилпіперидин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,18 (6H, д, J=6,6Гц), 1,36 (2H, ушир.с), 1,58-1,68 (2H, м), 1,943 (1H, ушир.с), 2,25 (3H, с), 2,54 (2H, ушир.с), 3,00 (2H, м), 3,99 (2H, т, J=5,8Гц), 7,00 (2H, д, J=5,9Гц), 7,12 (2H, д, J=5,9Гц), 7,43 (1H, т, J=6,6Гц), 7,64 (1H, д, J=8,0Гц), 7,76 (1H, т, J=8,4Гц), 8,23 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 13

2-метил-3-[4-[3-(3-метил-1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон (рацемічна суміш)

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і 3-метилпіперидин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,87 (3H, д, J=6,6Гц), 1,57-1,72 (2H, м), 1,88 (1H, тд, J=11,0, 2,9Гц), 1,98-2,06 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,52 (2H, т, J=7,3Гц), 2,85-2,92 (2H, м), 7,02 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,43 (1H, т, J=7,3Гц), 7,64 (1H, д, J=8,0Гц), 7,73 (1H, т, J=8,0Гц), 8,23 (1H, д, J=8,6Гц).

Приклад 14

3-[4-[3-(3,5-диметил-1-піперидиніл)пропокси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і 3,5-диметилпіперидин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,86 (6H, д, J=6,8Гц), 1,49 (2H, т, J=10,8), 1,70-1,72 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,53 (2H, т, J=7,2Гц), 2,88-2,90 (2H, м), 4,04 (2H, т, J=6,8Гц), 7,00 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,42 (1H, т, J=7,2Гц), 7,63 (1H, д, J=7,2Гц), 7,72 (1H, т, J=8,0Гц), 8,23 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 15

2-метил-3-[3-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 3-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і піперидин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,39-1,47 (2H, м), 1,54-1,62 (4H, м), 1,94-2,02 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,36-2,43 (4H, ушир.с), 2,46 (2H, т, J=7,2Гц), 3,98-4,06 (2H, м), 6,77 (1H, с), 6,81 (1H, д, J=8,0Гц), 7,01 (1H, д, J=8,4Гц), 7,39-7,47 (2H, м), 7,65 (1H, д, J=8,0Гц), 7,75 (1H, т, J=8,0Гц), 8,25 (1H, д, J=8,4Гц).

Приклад 16

3-[3-бром-4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-2-етил-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 2-бром-1-(3-хлорпропокси)-4-нітробензолу

4-аміно-2-бромфенол (2,0г, 9,17ммоль), 1,3-бромхлорпропан (907мкл, 9,17ммоль) і карбонат калію (1,90г, 13,8ммоль) змішували в диметилформаміді (8мл) і перемішували при 80°C протягом 17 годин. Додавали етилацетат, суміш промивали 1н водним розчином гідроксиду натрію і дистильованою водою, у вказаному порядку, і органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію.

Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=9/1-7/3) і одержували, таким чином, цільову речовину (1,3г, 48%) 4-аміно-2-бромфенол одержували способом, описаним в літературі [J. Org Chem., Vol.62, 1997, p.4504].

(2) Одержання 3-бром-4-(3-хлорпропокси)аніліну

2-бром-1-(3-хлорпропокси)-4-нітробензол (1,3г), хлорид амонію (1,3г) і залізо (1,3г) додавали до суміші розчинників метанолу (8мл) і дистильованої води (4мл) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником

протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали дистильованою водою і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію, концентрували і сушили з одержанням цільової речовини (0,92г).

(3) Одержання 3-[3-бром-4-(3-хлорпропокси)феніл]-2-етил-4(3Н)-хіназолінону

3-бром-4-(3-хлорпропокси)анілін (0,2г, 4,92ммоль) і 2-етил-4Н-3,1-бензоксадин-4-он (0,87г, 4,92ммоль) розчиняли в диметилформаміді (3мл) і перемішували при 140°C протягом 5 годин. Додавали етилацетат і дистильовану воду, суміш екстрагували етилацетатом і сушили безводним сульфатом натрію. До залишку додавали метанол і нерозчинні речовини відфільтровувати. Фільтрат концентрували, продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=80/20-75/25) і одержували, таким чином, цільову речовину (416мг, 20%).

(4) Одержання 3-[3-бром-4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-2-етил-4(3Н)-хіназолінону

3-[3-бром-4-(3-хлорпропокси)феніл]-2-етил-4(3Н)-хіназолінон (70мг) розчиняли в піперидині (1мл) і перемішували при 80°C протягом 5 годин. Реакційний розчин розбавляли діетиловим ефіром і нерозчинні речовини відфільтровувати. Фільтрат концентрували, сушили у вакуумі і одержували, таким чином, вказану в заголовку сполуку (80мг, 99%) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,23 (3Н, т, J=7,6Гц), 1,43-1,53 (2Н, м), 1,54-1,66 (4Н, м), 2,03-2,12 (2Н, м), 2,39-2,52 (6Н, м), 2,54-2,60 (2Н, м), 4,13-4,18 (2Н, м), 7,04 (1Н, д, J=8,4Гц), 7,15 (1Н, дд, J=2,8, 8,4Гц), 7,44-7,48 (2Н, м), 7,71 (1Н, д, J=8,0Гц), 7,77 (1Н, т, J=7,2Гц), 8,26 (1Н, д, J=8,0Гц).

Приклад 17

2-метил-3-(4-[2-(1-піперидиніл)етокси]феніл)-4(3Н)-хіназолінон

2-метил-3-(4-гідроксифеніл)-4(3Н)хіназолінон (100мг, 0,40ммоль), 2-(1-піперидиніл)етанол (89мг, 0,50ммоль) і трифенілфосфін (125мг, 0,50ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (2мл) і охолоджували на льодяній бані. Діетилазодикарбоксилат (75мкл, 0,50ммоль) додавали по краплях при 0°C і перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску, додавали простий ефір, твердий осад відфільтровувати і фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=30/1) і вказану в заголовку сполуку (124мг, 86%) одержували у вигляді маслянистої речовини ясно-коричневого кольору. 2-метил-3-(4-гідроксифеніл)-4(3Н)хіназолінон синтезували за способом прикладу 1(1) і -2).

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,77-1,83 (4Н, м), 2,01-2,08 (2Н, м), 2,25 (3Н, с), 2,51-2,59 (4Н, м), 2,64 (2Н, т, J=7,2Гц), 4,08 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,03 (2Н, д, J=9,2Гц), 7,13 (2Н, д, J=9,2Гц), 7,44 (1Н, т, J=8,0Гц), 7,65 (1Н, д, J=8,0Гц), 7,74 (1Н, т, J=6,8Гц), 8,25 (1Н, д, J=8,0Гц).

Приклад 18

2,5-диметил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3Н)-хіназолінон

(1) Одержання 1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]піперидину

3-піперидин-1-ілпропан-1-ол (3,66г, 25,6ммоль), 4-нітрофенол (2,96г, 21,3ммоль) і трифенілфосфін (6,71г, 25,6ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурані в потоці азоту, і охолоджували на льодяній бані. Додавали по краплях діізопропілазодикарбоксилат (5,0мл, 25,6ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 40 годин. Реакційну рідину концентрували, додавали діетиловий ефір і твердий осад відфільтровувати. Фільтрат концентрували, продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=100/0-95/5) і одержували, таким чином, цільову речовину (3,49г, 62%) у вигляді маслянистого залишку ясно-жовтого кольору.

1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]піперидин також одержували наступним способом.

Гідрид натрію (2,8г) осаджували в диметилформаміді (20мл) в потоці азоту і повільно додавали 3-піперидин-1-ілпропан-1-ол (5,0г, 34,9ммоль) на льодяній бані. Після 1 години перемішування при кімнатній температурі додавали 1-фтор-4-нітробензол (4,92г, 34,9ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Додавали дистильовану воду і етилацетат, суміш екстрагували етилацетатом і сушили безводним сульфатом натрію. Після концентрування залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=10/0-9/1) і одержували, таким чином, цільову речовину (7,56г, 82%) у вигляді маслянистого залишку ясно-жовтого кольору.

(2) Одержання 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]аніліну

1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]піперидин розчиняли в метанолі і цільову сполуку одержували каталітичним відновленням, з використанням як каталізатора паладію на активованому вугіллі в потоці водню.

(3) Одержання 2,5-диметил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3Н)-хіназолінону

2,5-диметил-4Н-3,1-бензоксадин-4-он (100мг, 0,57ммоль) і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін (134мг, 0,57ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (3мл) і перемішували при 130°C протягом 10 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску і додавали етилацетат і 1н водний розчин гідроксиду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом і органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію. Після очищення колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=20/1), вказану в заголовку сполуку (76мг, 34%) одержували у вигляді безбарвних кристалів перекристалізацією (ефір/гептан). 2,5-Диметил-4Н-3,1-бензоксадин-4-он одержували за способом прикладу 1-(1), використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту і оцтовий ангідрид як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,50 (2Н, м), 1,57-1,64 (4Н, м), 1,97-2,04 (2Н, м), 2,22 (3Н, с), 2,37-2,45 (4Н, ушир.с), 2,50 (2Н, т, J=7,2Гц), 2,81 (3Н, с), 4,05 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,02 (2Н, д, J=9,2Гц), 7,12 (2Н, д, J=9,2Гц), 7,19 (1Н, д, J=7,6Гц), 7,48 (1Н, д, J=7,6Гц), 7,57 (1Н, т, J=8,0Гц).

Дані ЯМР для гідрохлориду 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]аніліну, що використовується для одержання сполуки даного прикладу, представлені нижче.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃/CD₃OD=5/1, δ м.ч.): 1,40-1,49 (1Н, м), 1,86-1,95 (3Н, м), 2,14-2,24 (2Н, м), 2,32-2,38 (2Н, м), 2,68-2,75 (2Н, м), 3,17-3,21 (2Н, м), 3,62-3,57 (2Н, м), 4,01 (2Н, т, J=5,6Гц), 6,76 (2Н, д, J=8,8Гц), 6,85 (2Н, д, J=8,8Гц).

Сполуки прикладів 19-62 можна одержати таким же способом, як вказано в прикладі 18, способом на основі цієї методики або їх поєднанням з традиційним способом, використовуючи відповідну антранілову кислоту, ангідрид кислоти і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін, 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін або 5-

аміно-2-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]піримідин як вихідні речовини.

Приклад 19

3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-2-пропіл-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи антранілову кислоту, масляний ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,88 (3H, т, J=7,2Гц), 1,41-1,52 (2H, м), 1,55-1,62 (4H, м), 1,65-1,78 (2H, м), 1,97-2,06 (2H, м), 2,37-2,46 (6H, м), 2,50 (2H, т, J=6,8Гц), 4,06 (2H, т, J=6,8Гц), 7,02 (2H, д, J=8,4Гц), 7,12 (2H, д, J=8,4Гц), 7,43 (1H, т, J=8,0Гц), 7,67 (1H, д, J=8,4Гц), 7,73 (1H, т, J=8,0Гц), 8,24 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 20

3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-2-трифторметил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи антранілову кислоту, безводну трифтороцтову кислоту і 4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,53 (2H, м), 1,59-1,64 (4H, м), 2,00-2,08 (2H, м), 2,38-2,49 (4H, ушир.с), 2,52 (2H, т, J=7,2Гц), 4,06 (2H, т, J=6,8Гц), 7,00 (2H, д, J=8,8Гц), 7,17 (2H, д, J=8,4Гц), 7,60-7,65 (1H, м), 7,84-7,89 (2H, м), 8,31 (1H, д, J=7,2Гц).

Приклад 21

2-ізопропіл-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи антранілову кислоту, безводну ізобутилову кислоту і 4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,21 (6H, д, J=6,4Гц), 1,41-1,53 (2H, м), 1,57-1,64 (4H, м), 1,97-2,06 (2H, м), 2,38-2,49 (4H, ушир.с), 2,51 (2H, т, J=7,2Гц), 2,72-2,79 (1H, м), 4,06 (2H, т, J=6,4Гц), 7,01 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,41 (1H, т, J=7,6Гц), 7,67-7,75 (2H, м), 8,23 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 22

2,6-диметил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-5-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,53 (2H, м), 1,57-1,64 (4H, м), 1,97-2,06 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,38-2,49 (4H, ушир.с), 2,48 (3H, с), 2,49 (2H, т, J=7,2Гц), 4,05 (2H, т, J=6,0Гц), 7,01 (2H, д, J=9,2Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,55 (2H, с), 8,03 (1H, с).

Приклад 23

7-хлор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-4-хлорбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,53 (2H, м), 1,57-1,65 (4H, м), 1,97-2,06 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,37-2,48 (4H, ушир.с), 2,50 (2H, т, J=7,2Гц), 4,06 (2H, т, J=6,0Гц), 7,01 (2H, д, J=9,2Гц), 7,12 (2H, д, J=9,2Гц), 7,38 (1H, дд, J=2,4, 8,4Гц), 7,64 (1H, д, J=2,4Гц), 8,16 (1H, д, J=8,8Гц).

Приклад 24

2,8-диметил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-3-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,51 (2H, м), 1,56-1,65 (4H, м), 1,97-2,04 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,37-2,48 (4H, ушир.с), 2,49 (2H, т, J=6,8Гц), 2,63 (3H, с), 4,05 (2H, т, J=6,4Гц), 7,01 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,31 (1H, т, J=8,0Гц), 7,58 (1H, д, J=7,2Гц), 8,09 (1H, д, J=8,4Гц).

Приклад 25

2-етил-5-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,20 (3H, J=7,6Гц), 1,41-1,51 (2H, м), 1,57-1,65 (4H, м), 1,97-2,04 (2H, м), 2,38-2,53 (8H, м), 2,81 (3H, с), 4,05 (2H, т, J=6,4Гц), 7,02 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,18 (1H, д, J=6,4Гц), 7,50-7,60 (2H, м).

Приклад 26

5-фтор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 141-145°C) за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]анілін як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/н-пентан).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,51 (2H, м), 1,57-1,65 (4H, м), 1,97-2,04 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,37-2,48 (4H, ушир.с), 2,50 (2H, т, J=7,2Гц), 4,06 (2H, т, J=6,0Гц), 7,01 (2H, д, J=8,8Гц), 7,05-7,13 (1H, м), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, д, J=8,4Гц), 7,63-7,69 (1H, м).

Приклад 27

5-хлор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-хлорбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,50 (2H, м), 1,57-1,64 (4H, м), 1,97-2,04 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,37-2,45 (4H, ушир.с), 2,49 (2H, т, J=7,2Гц), 4,05 (2H, т, J=6,4Гц), 7,01 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,43 (1H, дд, J=1,6, 8,0Гц), 7,53-7,60 (2H, м).

Приклад 28

5-метокси-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 3, використовуючи 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропоксифеніл]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,50 (2H, м), 1,57-1,64 (4H, м), 1,97-2,04 (2H, м), 2,21 (3H, с), 2,37-2,45 (4H, ушир.с), 2,49 (2H, т, J=7,2Гц), 3,94 (3H, с), 4,04 (2H, т, J=6,4Гц), 6,85 (1H, д, J=8,4Гц), 6,99 (2H, д, J=8,8Гц), 7,09 (2H, д, J=8,8Гц), 7,21 (1H, д, J=8,4Гц), 7,62 (1H, т, J=8,0Гц).

Приклад 29

Трифторацетат 5-гідрокси-2-метил-3-(4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл)-4(3Н)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували деметилюванням 5-метокси-2-метил-3-(4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл)-4(3Н)-хіназолінону, синтезованого в прикладі 28, використовуючи трибромід бору.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,90-2,04 (6Н, м), 2,33 (3Н, с), 2,85-3,00 (4Н, м), 3,22-3,30 (2Н, м), 3,71-3,79 (2Н, м), 4,13 (2Н, т, J=6,0Гц), 6,94 (1Н, д, J=8,4Гц), 7,03 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,17 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,22 (1Н, д, J=8,0Гц), 7,68 (1Н, т, J=8,0Гц).

Приклад 30

2-метил-3-(4-[3-П-піперидиніл)пропокси]феніл)-5-трифторметил-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-трифторметилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,50 (2Н, м), 1,57-1,64 (4Н, м), 1,97-2,04 (2Н, м), 2,26 (3Н, с), 2,37-2,45 (4Н, ушир.с), 2,48 (2Н, т, J=1,2Гц), 4,04 (2Н, т, J=6,0Гц), 7,01 (2Н, д, J=8,4Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,77 (1Н, і, J=8,0Гц), 7,83-7,87 (2Н, м).

Приклад 31

7-фтор-2-метил-3-(4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл)-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-4-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,49 (2Н, м), 1,57-1,64 (4Н, м), 1,96-2,06 (2Н, м), 2,24 (3Н, с), 2,37-2,46 (4Н, ушир.с), 2,49 (2Н, т, J=7,2Гц), 4,06 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,03 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,16 (1Н, дд, J=2,4, 8,4Гц), 7,29 (1Н, дд, J=2,4, 9,6Гц), 8,25 (1Н, дд, J=6,0, 8,8Гц).

Приклад 32

6-фтор-2-метил-3-(4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл)-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-5-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,49 (2Н, м), 1,56-1,65 (4Н, м), 1,96-2,06 (2Н, м), 2,24 (3Н, с), 2,37-2,46 (4Н, ушир.с), 2,49 (2Н, т, J=6,8Гц), 4,06 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,03 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,42-7,48 (1Н, м), 7,65 (1Н, дд, J=4,8, 9,2Гц), 7,87 (1Н, дд, J=2,8, 8,4Гц).

Приклад 33

6,7-дифтор-2-метил-3-(4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл)-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-4,5-дифторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,49 (2Н, м), 1,57-1,63 (4Н, м), 1,96-2,05 (2Н, м), 2,23 (3Н, с), 2,37-2,46 (4Н, ушир.с), 2,49 (2Н, т, J=6,8Гц), 4,06 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,03 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,42 (1Н, дд, J=7,2, 11,2Гц), 7,99 (1Н, дд, J=8,4, 10Гц).

Приклад 34

6-бром-2-метил-3-(4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл)-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-5-бромбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,45 (2Н, ушир.с), 1,57-1,65 (4Н, м), 1,98-2,03 (2Н, м), 2,23 (3Н, с), 2,41-2,51 (6Н, м), 4,06 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,03 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,52 (1Н, д, J=8,8Гц), 7,81 (1Н, дд, J=2,4, 8,8Гц), 8,36 (1Н, с).

Приклад 35

6-хлор-2-метил-3-(4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл)-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-5-хлорбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,49 (2Н, м), 1,56-1,63 (4Н, м), 1,97-2,05 (2Н, м), 2,24 (3Н, с), 2,37-2,45 (4Н, ушир.с), 2,49 (2Н, т, J=6,8Гц), 4,06 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,02 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,59 (1Н, д, J=9,2Гц), 7,66 (1Н, дд, J=2,8, 8,8Гц), 8,20 (1Н, д, J=2,4Гц).

Приклад 36

6-метокси-2-метил-3-(4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл)-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 136-138°C) за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-5-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-піперидиніл)пропоксианілін як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір/н-пентан).

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,49 (2Н, м), 1,56-1,63 (4Н, м), 1,98-2,05 (2Н, м), 2,22 (3Н, с), 2,37-2,46 (4Н, ушир.с), 2,49 (2Н, т, J=7,6Гц), 3,89 (3Н, с), 4,06 (2Н, т, J=6,0Гц), 7,02 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,33 (1Н, дд, J=2,8, 8,8Гц), 7,58 (1Н, д, J=8,8Гц), 7,61 (1Н, д, J=3,2Гц).

Приклад 37

6,7-диметокси-2-метил-3-(4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл)-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-4,5-диметоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,49 (2Н, м), 1,57-1,65 (4Н, м), 1,98-2,05 (2Н, м), 2,22 (3Н, с), 2,37-2,46 (4Н, ушир.с), 2,49 (2Н, т, J=7,6Гц), 3,97 (3Н, с), 4,00 (3Н, с), 4,06 (2Н, т, J=6,0Гц), 7,02 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,24 (1Н, с), 7,56 (1Н, с).

Приклад 38

8-хлор-2-метил-3-(4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл)-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-3-хлорбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,48 (2Н, м), 1,57-1,63 (4Н, м), 1,97-2,04 (2Н, м), 2,32 (3Н, с), 2,37-2,45 (4Н, ушир.с), 2,49 (2Н, т, J=7,6Гц), 4,06 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,03 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,35

(1H, т, J=7,6Гц), 7,81 (1H, дд, J=1,2, 8,0Гц), 8,17 (1H, дд, J=1,2, 8,0Гц).

Приклад 39

8-метокси-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-3-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,48 (2H, м), 1,57-1,63 (4H, м), 1,97-2,04 (2H, м), 2,31 (3H, с), 2,37-2,45 (4H, ушир.с), 2,49 (2H, т, J=7,2Гц), 4,03 (3H, с), 4,05 (2H, т, J=6,4Гц), 7,02 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,19 (1H, дд, J=1,2, 8,0Гц), 7,38 (1H, т, J=8,0Гц), 7,83 (1H, дд, J=1,2, 8,0Гц).

Приклад 40

2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}бензо[*g*]-хіназолін-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 3-аміно-2-нафтоїну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,52 (2H, м), 1,57-1,64 (4H, м), 1,98-2,06 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,38-2,46 (4H, ушир.с), 2,50 (2H, т, J=7,2Гц), 4,07 (2H, т, J=6,8Гц), 7,04 (2H, д, J=8,8Гц), 7,17 (2H, д, J=8,8Гц), 7,51 (1H, т, J=7,6Гц), 7,59 (1H, т, J=7,6Гц), 7,97 (1H, д, J=8,4Гц), 8,03 (1H, д, J=8,0Гц), 8,12 (1H, с), 8,86 (1H, с).

Приклад 41

2,6-диметил-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]аніліну

Цільову сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 3-піролідин-1-ілпропан-1-ол і 4-нітрофеніл або 1-фтор-4-нітробензол як вихідні речовини.

(2) Одержання 2,6-диметил-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-5-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,76-1,84 (4H, м), 2,00-2,09 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,47 (3H, с), 2,50-2,58 (4H, м), 2,64 (2H, т, J=7,2Гц), 4,08 (2H, т, J=6,4Гц), 7,02 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,55 (2H, с), 8,03 (1H, с).

Дані ЯМР для 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]аніліну, що використовується для одержання сполуки даного прикладу, представлені нижче.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,77-1,80 (4H, м), 1,93-2,00 (2H, м), 2,49-2,54 (4H, м), 2,60 (2H, т, J=7,5Гц), 3,41 (2H, ушир.с), 3,95 (2H, т, J=6,6Гц), 6,63 (2H, д, J=8,8Гц), 6,74 (2H, д, J=9,3Гц).

4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін також можна одержати у вигляді 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]аніліндітозилату обробкою 2екв. *p*-толуолсульфоновою кислотою. Дані ЯМР для цієї солі тозилу представлені нижче.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*₆, δ): 1,81-1,90 (2H, м), 1,96-2,05 (2H, м), 2,06-2,13 (2H, м), 2,29 (6H, с), 3,02-3,04 (2H, м), 3,28-3,30 (2H, м), 3,57-3,59 (2H, м), 4,05 (2H, т, J=6,1Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (4H, д, J=7,8Гц), 7,28 (2H, д, J=8,8Гц), 7,49 (4H, д, J=7,8Гц), 9,49 (1H, ушир.с), 9,73 (2H, ушир.с).

Приклад 42

2-етил-5-метил-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту, пропіононий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,20 (3H, т, J=7,2Гц), 1,76-1,85 (4H, м), 2,00-2,09 (2H, м), 2,43 (2H, кв, J=7,6Гц), 2,50-2,59 (4H, м), 2,65 (2H, т, J=7,2Гц), 2,81 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,0Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,18 (1H, д, J=6,8Гц), 7,51-7,59 (2H, м).

Приклад 43

5-фтор-2-метил-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,77-1,83 (4H, м), 2,00-2,08 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,51-2,56 (4H, м), 2,64 (2H, т, J=1,2Гц), 4,08 (2H, т, J=6,4Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,02-7,11 (1H, м), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,43 (1H, д, J=8,0Гц), 7,63-7,68 (1H, м).

Приклад 44

2-метил-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}-5-трифторметил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 137-140°C) за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-ірифторметилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/н-пентан).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,77-1,83 (4H, м), 2,00-2,08 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,51-2,57 (4H, м), 2,63 (2H, т, J=7,2Гц), 4,07 (2H, т, J=6,8Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,79 (1H, т, J=7,6Гц), 7,82-7,88 (2H, м).

Приклад 45

5-хлор-2-метил-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-хлорбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,77-1,84 (4H, м), 2,00-2,08 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,51-2,56 (4H, м), 2,64 (2H, т, J=6,8Гц), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,43 (1H, дд, J=2,0, 7,6Гц), 7,44-7,60 (2H, м).

Приклад 46

2-етил-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи антранілову кислоту, пропіононий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,21 (3H, т, J=7,2Гц), 1,77-1,84 (4H, м), 2,01-2,09 (2H, м), 2,46 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,51-2,58 (4H, м), 2,65 (2H, т, J=6,8Гц), 4,08 (2H, т, J=6,4Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д,

J=8,8Гц), 7,43 (1Н, т, J=8,0Гц), 7,67-7,76 (2Н, м), 8,24 (1Н, д, J=8,4Гц).

Приклад 47

2,5-диметил-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 112-113°C) за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір).

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,77-1,84 (4Н, м), 2,01-2,09 (2Н, м), 2,22 (3Н, с), 2,51-2,58 (4Н, м), 2,63 (2Н, т, J=7,2Гц), 2,81 (3Н, с), 4,07 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,03 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,19 (1Н, д, J=7,6Гц), 7,48 (1Н, д, J=8,0Гц), 7,57 (1Н, т, J=8,0Гц).

Приклад 48

2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}піrido[2,3-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃:CD₃OD=6:1, δ м.ч.): 1,42-1,53 (2Н, м), 1,59-1,67 (4Н, м), 2,00-2,07 (2Н, м), 2,33 (3Н, с), 2,41-2,48 (4Н, ушир.с), 2,53 (2Н, т, J=7,2Гц), 4,06 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,05 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,13 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,43 (1Н, дд, J=4,4, 7,6Гц), 8,58 (1Н, дд, J=2,4, 7,6Гц), 8,95 (1Н, дд, J=2,0, 4,8Гц).

Приклад 49

2-метил-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}піrido[2,3-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,76-1,84 (4Н, м), 2,00-2,10 (2Н, м), 2,34 (3Н, с), 2,50-2,59 (4Н, м), 2,65 (2Н, т, J=6,8Гц), 4,08 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,03 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,39 (1Н, дд, J=4,8, 8,8Гц), 8,56 (1Н, дд, J=2,4, 8,4Гц), 8,96 (1Н, дд, J=2,4, 4,4Гц).

Приклад 50

6-хлор-2-метил-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}піrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини. 5-Аміно-2-хлорізонікотинову кислоту одержували за способом, описаним в літературі [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1996, p.2221].

¹Н ЯМР (400МГц, CD₃OD, δ м.ч.): 2,08-2,16 (4Н, ушир.с), 2,24-2,32 (5Н, м), 3,37-3,48 (6Н, м), 4,21 (2Н, т, J=5,6Гц), 7,16 (2Н, д, J=9,2Гц), 7,31 (2Н, д, J=9,2Гц), 8,03 (1Н, с), 8,83 (1Н, с).

Приклад 51

2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}піrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 6-хлор-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}піrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-ону, синтезованого в прикладі 63, в етилацетаті з використанням як каталізатора паладію на активованому вугіллі, в присутності триетиламіну.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,50 (2Н, м), 1,57-1,64 (4Н, м), 1,98-2,05 (2Н, м), 2,29 (3Н, с), 2,39-2,45 (4Н, ушир.с), 2,50 (2Н, т, J=7,2Гц), 4,06 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,05 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 8,01 (1Н, д, J=5,2Гц), 8,65 (1Н, д, J=5,2Гц), 9,10 (1Н, с).

Приклад 52

2-метил-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}піrido[4,3-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 4-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CD₃OD, δ м.ч.): 2,23-2,33 (4Н, м), 2,23-2,33 (5Н, м), 3,36-3,49 (6Н, ушир.т, J=8,0Гц), 4,20 (2Н, т, J=6,0Гц), 7,14 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,30 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,57 (1Н, дд, J=0,8, 6,0Гц), 8,78 (1Н, д, J=5,6Гц), 9,28 (1Н, д, J=0,8Гц).

Приклад 53

2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}піrido[4,3-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 4-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,40-1,49 (2Н, м), 1,53-1,66 (4Н, м), 1,97-2,05 (2Н, м), 2,29 (3Н, с), 2,45 (4Н, ушир.с), 2,50 (2Н, т, J=6,8Гц), 4,07 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,04 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,47 (1Н, дд, J=0,8, 5,2Гц), 8,82 (1Н, д, J=5,6Гц), 9,45 (1Н, д, J=0,8Гц).

Приклад 54

2-метил-3-{2-[3-(1-піперидиніл)пропокси]-5-піримідиніл}-4(3Н)-хіназолінон

(1) Одержання 5-нітро-2-(3-піперидин-1-ілпропокси)піримідину

2-хлор-5-нітропіримідин (300мг, 1,88ммоль), 3-піперидин-1-ілпропан-1-ол (323мг, 2,26ммоль) і карбонат цезію (725мг, 3,76ммоль) змішували в безводному диметилформаміді (5мл) і перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі. Розчинник відганяли при зниженому тиску, додавали етилацетат і 1н водний розчин гідроксиду натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Після сушіння безводним сульфатом натрію продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=30/) і цільову сполуку (110мг, 22%) одержували у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору. 2-Хлор-5-нітропіримідин одержували способом, описаним в літературі [Heterocycles, 1984, Vol.22, p.79].

(2) Одержання 5-аміно-2-(3-піперидин-1-ілпропокси)піримідину

5-нітро-2-(3-піперидин-1-ілпропокси)піримідин (100мг, 0,38ммоль) розчиняли в суміші розчинників метанолу (2мл) і дистильованої води (2мл), додавали дитіоніт натрію (Na₂S₂O₄) (655мг) і суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Розчинник відганяли при зниженому тиску, до залишку додавали метанол і осад відфільтровували. Фільтрат концентрували і цільову сполуку (60мг, 68%) одержували у вигляді маслянистого залишку жовтого кольору.

(3) Одержання 2-метил-3-{2-[3-(1-піперидиніл)пропокси]-5-піримідиніл}-4(3Н)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи антранілову

кислоту, оцтовий ангідрид і 5-аміно-2-[3-(1-піперидиніл)пропокси]піримідин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,47 (2H, м), 1,57-1,64 (4H, м), 2,02-2,10 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,37-2,46 (4H, ушир.с), 2,53 (2H, т, J=7,2Гц), 4,49 (2H, т, J=6,4Гц), 7,49 (1H, дт, J=0,8, 7,6Гц), 7,67 (1H, д, J=7,6Гц), 7,79 (1H, дт, J=1,6, 7,6Гц), 8,24 (1H, дд, J=1,6, 8,0Гц), 8,43 (2H, с).

Приклад 55

2,5-диметил-3-[2-[3-(1-піперидиніл)пропокси]-5-піримідиніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 5-аміно-2-[3-(1-піперидиніл)пропокси]піримідин як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,40-1,48 (2H, м), 1,57-1,64 (4H, м), 2,02-2,10 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,37-2,47 (4H, ушир.с), 2,49 (3H, с), 2,53 (2H, т, J=7,2Гц), 4,48 (2H, т, J=6,4Гц), 7,55-7,62 (2H, м), 8,02 (1H, с), 8,42 (2H, с).

Приклад 56

2-етил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]піrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-амінонікотинову кислоту, пропіононий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, CD₃OD, δ м.ч.): 1,30 (3H, J=7,2Гц), 1,42-1,52 (2H, ушир.с), 1,59-1,67 (4H, м), 2,07 (2H, м), 2,47-2,58 (8H, м), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,39 (1H, дд, J=4,8, 8,0Гц), 8,57 (1H, дд, J=2,0, 7,6Гц), 8,96 (1H, дд, J=2,4, 4,8Гц).

Приклад 57

6-хлор-2-етил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, пропіононий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,23 (3H, т, J=7,2Гц), 1,41-1,50 (2H, м), 1,57-1,64 (4H, м), 1,98-2,05 (2H, м), 2,39-2,53 (8H, м), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 8,06 (1H, с), 8,94 (1H, с).

Приклад 58

6-хлор-2-етил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, пропіононий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,23 (3H, т, J=7,6Гц), 1,79-1,86 (4H, м), 2,01-2,11 (2H, м), 2,46 (2H, кв, J=7,6Гц), 2,50-2,62 (4H, ушир.с), 2,67 (2H, т, J=6,8Гц), 4,09 (2H, т, J=6,4Гц), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,10 (2H, д, J=8,8Гц), 8,03 (1H, с), 8,91 OH, с).

Приклад 59

2-етил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 6-хлор-2-етил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону, синтезованого в прикладі 57, використовуючи паладій на активованому вугіллі як каталізатор, в присутності триетиламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,24 (3H, т, J=7,2Гц), 1,41-1,49 (2H, м), 1,57-1,65 (4H, м), 1,98-2,06 (2H, м), 2,39-2,56 (8H, м), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 8,00 (1H, дд, J=0,8, 4,8Гц), 8,64 (1H, дд, J=4,8Гц), 9,13 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 60

2-етил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 6-хлор-2-етил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону, синтезованого в прикладі 58, використовуючи паладій на активованому вугіллі як каталізатор, в присутності триетиламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,24 (3H, т, J=7,2Гц), 1,81-1,86 (4H, м), 2,05-2,13 (2H, м), 2,48 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,59-2,67 (4H, ушир.с), 2,72 (2H, т, J=7,2Гц), 4,09 (2H, т, J=6,0Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 8,00 (1H, дд, J=0,8, 5,2Гц), 8,64 (1H, дд, J=4,8Гц), 9,13 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 61

2-етил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]піrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 4-амінонікотинову кислоту, пропіононий ангідрид і 4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,23 (3H, т, J=7,6Гц), 1,42-1,51 (2H, м), 1,59-1,67 (4H, м), 2,00-2,09 (2H, м), 2,42-2,58 (8H, м), 4,08 (2H, т, J=6,4Гц), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 7,53 (1H, д, J=6,0Гц), 8,84 (1H, д, J=5,6Гц), 9,47 (1H, с).

Приклад 62

2-етил-3-[4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл]піrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 4-амінонікотинову кислоту, пропіононий ангідрид і 4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,23 (3H, т, J=7,2Гц), 1,99-2,07 (4H, м), 2,25-2,35 (2H, м), 2,48 (2H, кв, J=7,6Гц), 2,96-3,07 (4H, ушир.с), 4,14 (2H, т, J=6,0Гц), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,15 (2H, д, J=8,8Гц), 7,53 (1H, д, J=5,6Гц), 8,84 (1H, д, J=5,6Гц), 9,47 (1H, с).

Приклад 63

6-хлор-2-метил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

6-хлор-2-метил-3-(4-гідроксифеніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он (52мг, 0,18ммоль), гідробромід 1-(3-бромпропіл)піперидину (78мг, 0,27ммоль) і карбонат калію (100мг, 0,72ммоль) змішували в диметилформаміді (1мл) і перемішували при 80°C протягом 1 години. Розчинник відганяли при зниженому тиску, додавали дистильовану воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали дистильованою водою і сушили безводним сульфатом натрію. Вказану в заголовку сполуку (45мг, 60%) одержували у вигляді безбарвних кристалів очищенням колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=30/1) і перекристалізацією (етанол). 6-Хлор-2-метил-3-(4-гідроксифеніл)піrido[3,4-

d]піримідин-4(3H)-он синтезували за способом прикладу 1(1) і -(2), використовуючи 5-аміно-4-карбокси-2-хлорпіридин і оцтовий ангідрид як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,50 (2H, м), 1,57-1,64 (4H, м), 1,98-2,05 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,39-2,46 (4H, ушир.с), 2,50 (2H, т, J=7,2Гц), 4,06 (2H, т, J=6,4Гц), 7,04 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 8,04 (1H, с), 8,88 (1H, с).

Приклад 64

3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували алкілуванням 3-(4-гідроксифеніл)-4(3H)хіназолінону і гідробромиду 1-(3-бромпропіл)піперидину за способом прикладу 63. 3-(4-гідроксифеніл)-4(3H)хіназолінон одержували способом, описаним в літературі [Heterocycles, 1993, Vol.35, p.775].

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,50 (2H, м), 1,56-1,63 (4H, м), 1,97-2,04 (2H, м), 2,38-2,45 (4H, ушир.с), 2,49 (2H, т, J=7,2Гц), 4,06 (2H, т, J=6,8Гц), 7,02 (2H, д, J=8,8Гц), 7,29 (2H, д, J=8,8Гц), 7,52 (1H, т, J=8,0Гц), 7,72-7,80 (2H, м), 8,09 (1H,с), 8,34(1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 65

6-(ацетиламіно)-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 6-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназоліну

2-метил-6-нітро-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон (110мг, 0,26ммоль), синтезований за способом прикладу 1, розчиняли в метанолі (3мл) і атмосферу в системі заповнювали азотом. Після додавання 10% паладію на активованому вугіллі (100мг) атмосферу замінювали воднем і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Каталізатор відфільтровувати і фільтрат концентрували досуха з одержанням цільової сполуки (91мг, 89%) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.

(2) Одержання 6-(ацетиламіно)-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону

6-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон (228мг, 0,58ммоль) розчиняли в суміші розчинників безводного тетрагідрофурану (5мл) і безводного піридину (1мл) і охолоджували на льодяній бані. Додавали по краплях ацетилхлорид (68мг, 0,87ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали етилацетат і 1н водний розчин гідроксиду натрію, суміш екстрагували етилацетатом і органічну фазу сушили безводним сульфатом нагрію. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=20/1) і вказану в заголовку сполуку (156мг, 62%) одержували у вигляді безбарвних кристалів перекристалізацією з діетилового ефіру/гептану.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,40-1,49 (2H, м), 1,52-1,65 (4H, м), 1,97-2,07 (2H, м), 2,02 (3H, с), 2,23 (3H, с), 2,38-2,46 (4H, ушир.с), 2,50 (2H, т, J=7,2Гц), 4,05 (2H, т, J=6,0Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,64 (1H, д, J=8,8Гц), 7,86-7,92 (1H, ушир.с), 7,99 (1H, д, J=2,8Гц), 8,40 (1H, дд, J=2,0, 8,8Гц).

Сполуки прикладів 66-79 одержували конденсацією аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з відповідним хлорангідридом кислоти або карбоною кислотою за способом прикладу 65.

Приклад 66

6-(бутириламіно)-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 6-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з бутаноїлхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,99 (3H, т, J=7,6Гц), 1,42-1,50 (2H, м), 1,56-1,66 (4H, м), 1,68-1,78 (2H, м), 1,98-2,07 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,25 (2H, т, J=7,6Гц), 2,38-2,46 (2H, ушир.с), 2,49 (2H, т, J=7,2Гц), 4,05 (2H, т, J=6,0Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,63 (1H, д, J=8,8Гц), 7,65 (1H, с), 7,97 (1H, д, J=2,4Гц), 8,38 (1H, д, J=9,2Гц).

Приклад 67

6-(гексаноїламіно)-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 6-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з гексаноїлхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,91 (3H, т, J=6,8Гц), 1,29-1,40 (4H, м), 1,41-1,49 (2H, м), 1,58-1,65 (4H, м), 1,66-1,78 (2H, м), 1,97-2,06 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,28 (2H, т, J=7Гц), 2,38-2,46 (4H, ушир.с), 2,49 (2H, т, J=7,2Гц), 4,05 (2H, т, J=6,0Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,63 (1H, д, J=8,8Гц), 7,64 (1H, с), 7,97 (1H, д, J=2,8Гц), 8,38 (1H, дд, J=2,4, 8,4Гц).

Приклад 68

6-(бензоїламіно)-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 6-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з бензоїлхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,40-1,49 (2H, м), 1,55-1,65 (4H, м), 1,95-2,05 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,37-2,46 (4H, ушир.с), 2,48 (2H, т, J=7,2Гц), 4,02 (2H, т, J=6,0Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,48 (2H, т, J=7,6Гц), 7,52-7,57 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=8,8Гц), 7,86 (2H, д, J=7,6Гц), 8,09 (1H, д, J=2,4Гц), 8,15 (1H, ушир.с), 8,48 (1H, дд, J=2,8, 8,8Гц).

Приклад 69

6-[(2-фенілацетил)аміно]-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 6-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з бензилоїлхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,40-1,49 (2H, ушир.с), 1,50-1,65 (4H, м), 1,93-2,05 (2H, м), 2,21 (3H, с), 2,37-2,45 (4H, ушир.с), 2,48 (2H, т, J=7,2Гц), 3,60 (2H, с), 3,97 (2H, ушир.т), 6,97 (2H, д, J=8,0Гц), 7,10 (2H, д, J=8,0Гц), 7,20-7,41 (5H, м), 7,61 (1H, д, J=9,2Гц), 7,69 (1H, с), 7,89 (1H, с), 8,33 (1H, д, J=8,8Гц).

Приклад 70

6-(2-нафтоїламіно)-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 6-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з 2-нафтоїлхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,40-1,49 (2H, м), 1,55-1,65 (4H, м), 1,92-2,00 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,37-

2,50 (6H, м), 3,93 (2H, т, J=6,0Гц), 6,93 (2H, д, J=8,8Гц), 7,09 (2H, д, J=8,8Гц), 7,53-7,62 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=8,8Гц), 7,86-7,95 (4H, м), 8,17 (1H, д, J=2,4Гц), 8,39 (1H, с), 8,44 (1H, с), 8,55 (1H, дд, J=2,4, 9,2Гц).

Приклад 71

2-метил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-3-{3-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 6-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з мезилхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,49-1,60 (2H, м), 1,71-1,80 (4H, м), 2,12-2,20 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,62-2,70 (4H, ушир.с), 2,73 (2H, т, J=7,6Гц), 2,97 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,0Гц), 7,01 (2H, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,63 (1H, д, J=8,4Гц), 7,74 (1H, дд, J=2,4, 8,4Гц), 8,02 (1H, д, J=2,4Гц).

Приклад 72

2-метил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 6-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піролідиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з мезилхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 2,01-2,09 (4H, м), 2,24 (3H, с), 2,25-2,34 (2H, м), 3,01 (3H, с), 3,05-3,18 (6H, м), 4,13 (2H, т, J=6,0Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,65 (1H, д, J=8,8Гц), 7,77 (1H, дд, J=2,4, 8,4Гц), 7,91 (1H, д, J=2,4Гц).

Приклад 73

7-(ацетиламіно)-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 7-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з ацетилхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,53-1,40 (2H, м), 1,69-1,59 (4H, м), 2,10-2,00 (2H, м), 2,21 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,55-2,46 (4H, м), 2,58 (2H, т, J=7,3Гц), 4,04 (2H, т, J=6,2Гц), 6,99 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,58 (2H, м), 7,82 (1H, ушир.с), 8,16 (1H, д, J=8,8Гц).

Приклад 74

7-(бутириламіно)-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 7-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з бутаноїлхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,52-1,40 (2H, м), 1,66-1,58 (4H, м), 1,77 (2H, м), 2,00 (2H, т, J=10,0Гц), 2,21 (3H, с), 2,38 (2H, т, J=6,6Гц), 2,52 (2H, ушир.с), 2,55 (2H, т, J=12,2Гц), 4,03 (2H, т, J=6,2Гц), 6,99 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,54 (1H, с), 7,61 (1H, дд, J=8,4, 1,8Гц), 7,79 (1H, д, J=2,2Гц), 1,01 (3H, т, J=7,3Гц), 8,15 (1H, д, J=8,8Гц).

Приклад 75

7-(гексаноїламіно)-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 7-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону гексаноїлхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,91 (3H, т, J=7,0Гц), 1,41-1,29 (4H, м), 1,53-1,41 (2H, м), 1,68-1,57 (4H, м), 1,81-1,68 (2H, м), 2,08-1,97 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,39 (2H, т, J=10,0Гц), 2,47 (4H, м), 2,56 (2H, т, J=10,0Гц), 4,04 (2H, т, J=6,2Гц), 7,00 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,63 (1H, д, J=8,8Гц), 7,72 (1H, ушир.с), 7,80 (1H, ушир.с), 8,15 (1H, д, J=8,8Гц).

Приклад 76

7-(бензоїламіно)-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 7-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з бензоїлхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD, δ м.ч.): 1,57-1,47 (2H, м), 1,72-1,63 (4H, м), 2,12-2,02 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,63-2,54 (2H, м), 2,66 (2H, т, J=10,8Гц), 3,32-3,28 (8H, м), 4,11 (2H, т, J=5,9Гц), 7,10 (2H, д, J=8,8Гц), 7,25 (2H, д, J=8,8Гц), 7,52 (2H, т, J=7,3Гц), 7,60 (1H, т, J=7,3Гц), 7,79 (1H, дд, J=8,8, 2,2Гц), 7,96 (2H, д, J=7,3Гц), 8,14 (1H, д, J=8,8Гц), 8,27 (1H, д, J=2,2Гц).

Приклад 77

7-[(2-фенілацетил)аміно]-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 7-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з бензоїлхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD, δ м.ч.): 1,62-1,47 (2H, м), 1,78-1,63 (4H, м), 2,16-2,02 (2H, м), 2,21 (3H, с), 2,67-2,56 (4H, м), 2,70 (2H, т, J=10,0Гц), 3,74 (2H, с), 4,11 (2H, т, J=5,9Гц), 7,09 (2H, д, J=8,8Гц), 7,42-7,20 (8H, м), 7,63 (1H, д, J=8,8Гц), 8,09 (2H, д, J=8,1Гц).

Приклад 78

7-(2-нафтоїламіно)-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували конденсацією 7-аміно-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону з 2-нафтоїлхлоридом за способом прикладу 65.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD, δ м.ч.): 1,74-1,61 (2H, м), 1,90-1,77 (4H, м), 2,26 (3H, с), 3,24-3,05 (4H, м), 3,34-3,27 (2H, м), 4,19 (2H, т, J=5,5Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 7,30 (2H, д, J=8,8Гц), 7,68-7,57 (2H, м), 7,88-7,84 (2H, м), 7,96 (1H, д, J=8,8Гц), 8,08-8,00 (3H, м), 8,17 (1H, д, J=8,8Гц), 8,34 (1H, д, J=2,2Гц), 8,56 (1H, с).

Приклад 79

6-[ацетил(метил)аміно]-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували обробкою 6-(ацетиламіно)-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінону, синтезованого в прикладі 65, гідридом натрію в диметилформаміді і метилуванням метилйодидом.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,50 (2H, м), 1,58-1,66 (4H, м), 1,98-2,08 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,40-2,50 (4H, ушир.с), 2,53 (2H, т, J=7,6Гц), 3,31 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 7,02 (2H, д, J=8,4Гц), 7,12 (2H, д, J=8,4Гц), 7,55 (1H, д, J=8,4Гц), 7,70 (1H, д, J=8,4Гц), 8,05 (1H, с).

Приклад 80

2-метил-6-феніл-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

2-метил-6-бром-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон (100мг, 0,25ммоль) i

фенілборонову кислоту (40мг, 0,32ммоль) розчиняли в диметоксietані (1мл) і атмосферу в системі заповнювали азотом. Додавали 2М водний розчин карбонату натрію (0,3мл) і комплекс тетракис(трифенілфосфін) паладію (10мг, 0,012ммоль) і перемішували при 80°C протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали етилацетат і дистильовану воду для здійснення екстракції етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином і сушили безводним сульфатом натрію. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=20/1) і цільову сполуку (61мг, 61%) одержували у вигляді безбарвної твердої речовини. Використовували 2-метил-6-бром-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінон, який синтезували в прикладі 34.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,45 (2Н, ушир.с), 1,58-1,63 (4Н, м), 2,00-2,04 (2Н, м), 2,27 (3Н, с), 2,42 (4Н, ушир.с), 2,50 (2Н, т, J=7,2Гц), 4,07 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,04 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,15 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,36 (1Н, т, J=7,6Гц), 7,46 (2Н, т, J=7,6Гц), 7,67 (2Н, д, J=7,2Гц), 7,72 (1Н, д, J=8,4Гц), 7,98 (1Н, д, J=2,0Гц), 8,46 (1Н, с).

Приклад 81

2-метил-6-(4-метилфеніл)-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували реакцією сполучання Сузукі 2-метил-6-бром-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінону і 4-метилфенілборонової кислоти, за способом прикладу 80.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,46 (2Н, ушир.с), 1,59-1,63 (4Н, м), 2,01-2,04 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 2,41 (7Н, ушир.с), 2,49-2,53 (2Н, м), 4,08 (2Н, т, J=6,0Гц), 7,05 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,16 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,27 (2Н, д, J=8,0Гц), 7,58 (2Н, д, J=8,0Гц), 7,71 (1Н, д, J=8,8Гц), 7,97-8,00 (1Н, м), 8,46 (1Н, с).

Приклад 82

2-метил-6-(3-метилфеніл)-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували реакцією сполучання Сузукі 2-метил-6-бром-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінону і 3-метилфенілборонової кислоти, за способом прикладу 80.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,47 (2Н, ушир.с), 1,59-1,64 (4Н, м), 2,02-2,06 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 2,44 (7Н, м), 2,52 (2Н, т, J=7,2Гц), 4,08 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,05 (2Н, д, J=7,2Гц), 7,15-7,20 (3Н, м), 7,35 (1Н, т, J=7,2Гц), 7,47-7,50 (2Н, м), 7,72 (1Н, дд, J=2,0, 8,8Гц), 7,98-8,01 (1Н, м), 8,46 (1Н, с).

Приклад 83

2-метил-6-(2-метилфеніл)-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували реакцією сполучання Сузукі 2-метил-6-бром-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінону і 2-метилфенілборонової кислоти, за способом прикладу 80.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,46 (2Н, ушир.с), 1,59-1,64 (4Н, м), 2,01-2,05 (2Н, м), 2,29 (3Н, с), 2,30 (3Н, с), 2,43 (4Н, ушир.с), 2,51 (2Н, т, J=7,2Гц), 4,07 (2Н, т, J=6,8Гц), 7,04 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,16 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,24-7,30 (4Н, м), 7,71 (2Н, ушир.с), 8,21 (1Н, ушир.с).

Приклад 84

2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-6-(3-піридил)-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували реакцією сполучання Сузукі 2-метил-6-бром-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінону і 3-піридилборонової кислоти, за способом прикладу 80.

¹Н ЯМР (400МГц, CD₃OD, δ м.ч.): 1,51-1,53 (2Н, м), 1,63-1,67 (4Н, м), 2,04-2,08 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 2,59 (4Н, ушир.с), 2,61-2,63 (2Н, м), 4,11 (2Н, т, J=6,4Гц), 7,11 (2Н, д, J=9,2Гц), 7,28 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,53-7,757 (1Н, м), 7,79 (1Н, д, J=8,4Гц), 8,14-8,21 (4Н, м), 8,45 (1Н, д, J=2,4Гц), 8,55 (1Н, дд, J=1,8, 5,0Гц), 8,89 (1Н, дд, J=0,6, 2,2Гц).

Приклад 85

2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-6-(4-піридил)-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували реакцією сполучання Сузукі 2-метил-6-бром-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінону і 4-піридилборонової кислоти, за способом прикладу 80.

¹Н ЯМР (400МГц, CD₃OD, δ м.ч.): 1,51-1,52 (2Н, м), 1,63-1,68 (4Н, м), 2,04-2,08 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 2,54 (4Н, ушир.с), 2,58-2,62 (2Н, м), 4,11 (2Н, т, J=6,0Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,4Гц), 7,28 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,78-7,81 (3Н, м), 8,23 (1Н, дд, J=2,4, 8,4Гц), 8,54 (1Н, с), 8,61 (2Н, д, J=6,4Гц).

Приклад 86

2-метил-5-феніл-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінон

5-хлор-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінон (100мг, 0,24ммоль), фенілборну кислоту (90мг, 0,73ммоль) і карбонат цезію (480мг, 1,45ммоль) змішували в 1,4-діоксані (1мл) і атмосферу в системі заповнювали азотом. Додавали Pd₂(dba)₃ (15мг, 0,012ммоль) і три-трет-бутилфосфін (10мг, 0,036ммоль) і перемішували при 100°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додавали хлороформ і дистильовану воду і суміш екстрагували хлороформом. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином і сушили безводним сульфатом натрію. Продукт очищали тонкошаровою хроматографією на силікагелі і вказану в заголовку сполуку (20мг, 18%) одержували у вигляді безбарвної твердої речовини. Використовували 5-хлор-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінон, який синтезували в прикладі 27.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,44 (2Н, ушир.с), 1,56-1,62 (4Н, м), 1,95-1,99 (2Н, м), 2,23 (3Н, с), 2,40 (4Н, ушир.с), 2,46 (2Н, т, J=6,8Гц), 3,99 (2Н, т, J=6,8Гц), 6,94 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,06 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,23-7,33 (6Н, м), 7,66-7,73 (2Н, м).

Приклад 87

2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-6-(2-піридил)-4(3Н)-хіназолінон

6-бром-2-метил-3-{4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл}-4(3Н)-хіназолінон (100мг, 0,25ммоль) і 2-(трибутилстаніл)піридин (90мг, 0,25ммоль) розчиняли в толуолі (1мл) і атмосферу в системі заповнювали азотом. Додавали комплекс паладій тетракис(трифенілфосфін) (30мг, 0,025ммоль) і перемішували при 120°C протягом 12 годин. Нерозчинні речовини відфільтровувати через целіт, до фільтрату додавали хлороформ, органічну фазу промивали дистильованою водою і сушили безводним сульфатом натрію.

Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=9/1) і цільову сполуку (20мг, 20%) одержували у вигляді безбарвної твердої речовини. Використовували 6-бром-2-метил-3-[4-(3-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон, який синтезували в прикладі 34.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD, δ м.ч.): 1,50-1,51 (2H, м), 1,62-1,67 (4H, м), 2,03-2,08 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,51 (4H, ушир.с), 2,56-2,60 (2H, м), 4,11 (2H, т, J=5,6Гц), 7,11 (2H, д, J=9,2Гц), 7,28 (2H, д, J=9,2Гц), 7,37-7,40 (1H, м), 7,76 (1H, д, J=8,8Гц), 7,89-7,98 (4H, м), 8,45 (1H, дд, J=2,0, 8,4Гц), 8,63-8,65 (2H, м).

Приклад 88

3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 3-[4-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінону

2-метил-3-[4-(4-гідроксифеніл)-4(3H)хіназолінон, синтезований за способом прикладу 1(1) і -(2) (1,0г, 3,96ммоль), N-(трет-бутоксикарбоніл)-4-піперидинол (956мг, 4,75ммоль) і трифенілфосфін (1,56г, 5,94ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (2мл) в потоці азоту і охолоджували на льодяній бані. Додавали по краплях при 0°C діетилазодикарбоксилат (1,17мл, 5,94ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску, додавали простий ефір, твердий осад відфільтровувати і фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=7/3) і цільову сполуку (1,1г, 64%) одержували у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору. 2-Метил-3-[4-(4-гідроксифеніл)-4(3H)хіназолінон синтезували за способом прикладу 1(1) і -(2).

(2) Одержання 2-метил-3-[4-(4-піперидинілокси)феніл]-4(3H)-хіназолінону

3-[4-[(1-бутоксикарбоніл-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон (1,1г, 2,53ммоль) розчиняли в хлороформі (10мл), додавали трифтороцтову кислоту (10мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник відганяли при зниженому тиску, додавали етилацетат і 2н водний розчин гідроксиду натрію, суміш екстрагували етилацетатом і органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію. Сульфат натрію відфільтровувати і фільтрат концентрували і сушили з одержанням цільової сполуки (0,83г, 98%) у вигляді твердої речовини кольору лаванди.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,67-1,81 (2H, м), 2,01-2,10 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,72-2,80 (2H, м), 3,13-3,20 (2H, м), 4,40-4,47 (1H, м), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, т, J=8,0Гц), 7,65 (1H, д, J=7,6Гц), 7,74 (1H, т, J=7,6Гц), 8,25 (1H, д, J=8,0Гц).

(3) Одержання 3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінону

2-метил-3-[4-(4-піперидинілокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон (370мг, 1,10ммоль) і циклобутанон (155мг, 2,20ммоль) розчиняли в розчині 0,5М хлориду цинку(II) і ціаноборгідриду натрію в метанолі (6мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник відганяли при зниженому тиску, додавали етилацетат і дистильовану воду, суміш екстрагували етилацетатом і органічну фазу промивали дистильованою водою. Після сушіння безводним сульфатом натрію продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=30/1) і вказану в заголовку сполуку (165мг, 39%) одержували у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63-1,76 (2H, м), 1,84-1,95 (4H, м), 1,99-2,10 (4H, м), 2,14-2,23 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,59-2,67 (2H, м), 2,70-2,79 (1H, м), 4,33-4,41 (1H, м), 7,01 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, т, J=8,0Гц), 7,65 (1H, д, J=8,4Гц), 7,74 (1H, т, J=7,6Гц), 8,24 (1H, д, J=7,6Гц).

Приклад 89

3-[4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували здійсненням відновного амінування за способом прикладу 88(3), використовуючи 2-метил-3-[4-(4-піперидинілокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон, N-Вос-4-піперидинол і циклопентанон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,25-1,48 (2H, м), 1,52-1,61 (2H, м), 1,66-1,73 (2H, м), 1,83-1,93 (4H, м), 2,01-2,12 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,32-2,40 (2H, м), 2,49-2,58 (1H, м), 2,79-2,95 (2H, м), 4,33-4,41 (1H, м), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, т, J=7,2Гц), 7,65 (1H, д, J=7,6Гц), 7,74 (1H, т, J=7,2Гц), 8,25 (1H, д, J=7,6Гц).

Приклад 90

3-[4-(1-циклогексил-4-піперидинілокси)феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували здійсненням відновного амінування за способом прикладу 88(3), використовуючи 2-метил-3-[4-(4-піперидинілокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон, N-Вос-4-піперидинол і циклогексанон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,18-1,30 (6H, м), 1,78-1,90 (6H, м), 2,01-2,08 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,27-2,36 (1H, м), 2,42-2,51 (2H, м), 2,81-2,89 (2H, м), 4,30-4,38 (1H, м), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, т, J=8,0Гц), 7,65 (1H, д, J=8,0Гц), 7,74 (1H, т, J=8,0Гц), 8,25 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 91

3-[4-(1-ізопропіл-4-піперидинілокси)феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували здійсненням відновного амінування за способом прикладу 88(3), використовуючи 2-метил-3-[4-(4-піперидинілокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон, N-Вос-4-піперидинол і ацетон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,07 (6H, д, J=6,4Гц), 1,82-1,92 (2H, м), 2,02-2,11 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,37-2,46 (2H, м), 2,72-2,84 (3H, м), 4,31-4,40 (1H, м), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, т, J=8,0Гц), 7,65 (1H, д, J=8,0Гц), 7,74 (1H, т, J=8,0Гц), 8,25 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 92

3-[4-(1-етил-4-піперидинілокси)феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон

2-метил-3-[4-(4-піперидинілокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон (50мг, 0,15ммоль), етилийодид (23мг, 0,15ммоль) і карбонат калію (0,30ммоль) змішували в диметилформаміді (1мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник відганяли при зниженому тиску, додавали етилацетат і 1н водний розчин гідроксиду натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали дистильованою водою, сушили безводним сульфатом натрію і продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=30/1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (25мг,

46%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,12 (3H, т, J=6,8Гц), 1,83-1,95 (2H, м), 2,02-2,10 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,26-2,39 (2H, м), 2,45 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,72-2,81 (2H, м), 4,35-4,43 (1H, м), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, т, J=8,0Гц), 7,65 (1H, д, J=8,0Гц), 7,74 (1H, т, J=8,0Гц), 8,25 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 93

3-(4-(1-бутил-4-піперидинілокси)феніл)-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували N-алкілюванням, використовуючи 2-метил-3-[4-(4-піперидинілокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон і бутилідид, за способом прикладу 92.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,93 (3H, т, J=7,2Гц), 1,28-1,39 (2H, м), 1,46-1,54 (2H, м), 1,83-1,93 (2H, м), 2,01-2,10 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,26-2,39 (4H, м), 2,72-2,81 (2H, м), 4,33-4,41 (1H, м), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, т, J=8,0Гц), 7,65 (1H, д, J=8,0Гц), 7,74 (1H, т, J=8,0Гц), 8,25 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 94

3-[4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метил-5-трифторметил-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 4-(4-нітрофенокси)піперидину

N-Вос-4-піперидинол (10г, 50ммоль), 4-нітрофенол (7,0г, 50ммоль) і трифенілфосфін (15,7г, 60ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (150мл) і охолоджували на льодяній бані. Повільно додавали діізопропіладикарбоксилат (11,8мл, 60ммоль) і перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі. Розчинник відганяли при зниженому тиску, додавали діетиловий ефір і твердий осад відфільтровували. Фільтрат концентрували і продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=6/1). До одержаного залишку додавали трифтороцтову кислоту і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після дистиляції при зниженому тиску додавали 1н водний розчин гідроксиду натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Після сушіння безводним сульфатом натрію продукт концентрували і сушили з одержанням цільової сполуки (6,75г, 61%).

(2) Одержання 1-циклопентил-4-(4-нітрофенокси)піперидину

4-(4-нітрофенокси)піперидин (1,03г, 4,65ммоль) і циклопентанон (783мг, 9,31ммоль) розчиняли в розчині 0,5М хлориду цинку(II) і ціаноборгідриду натрію в метанолі (20мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску, додавали етилацетат і 1н водний розчин гідроксиду натрію, суміш екстрагували етилацетатом і органічну фазу промивали дистильованою водою. Після сушіння безводним сульфатом натрію продукт концентрували і одержували, таким чином, цільову сполуку (1,31г, 96%) у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору.

(3) Одержання 4-[(1-циклопентилпіперидин-4-іл)оксі]аніліну

1-циклопентил-4-(4-нітрофенокси)піперидин (1,30г) розчиняли в метанолі і цільову сполуку (1,0г, 86%) одержували у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору каталітичним відновленням, використовуючи як каталізатор паладій на активованому вугіллі.

(4) Одержання 3-[4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метил-5-трифторметил-4(3H)-хіназолінону

2-метил-5-трифторметил-4H-3,1-бензоксадин-4-он (71мг, 0,31ммоль) і 4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]анілін (80мг, 0,31ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (0,5мл) і перемішували при 130°C протягом 6 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску і додавали етилацетат і 1н водний розчин гідроксиду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом і органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=20/1) і одержували, таким чином, вказану в заголовку сполуку (88мг, 61%) у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору. 2-Метил-5-трифторметил-4H-3,1-бензоксадин-4-он одержували за способом прикладу 1(1), використовуючи 2-аміно-6-трифторметилбензойну кислоту і оцтовий ангідрид як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,38-1,49 (2H, м), 1,51-1,62 (2H, м), 1,65-1,76 (2H, м), 1,82-1,94 (4H, м), 2,00-2,09 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,32-2,42 (2H, м), 2,48-2,58 (1H, м), 2,76-2,86 (2H, м), 4,32-4,40 (1H, м), 7,02 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 7,78 (1H, т, J=8,0Гц), 7,83-7,88 (2H, м).

Дані ЯМР для 4-[(1-циклопентилпіперидин-4-іл)оксі]аніліну, що використовується для одержання сполуки даного прикладу, представлені нижче.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,36-1,45 (2H, м), 1,49-1,58 (2H, м), 1,64-1,99 (10H, м), 2,24-2,31 (2H, м), 2,45-2,54 (1H, м), 2,80 (2H, ушир.с), 3,43 (2H, ушир.с), 4,12 (1H, с), 6,63 (2H, д, J=8,8Гц), 6,76 (2H, д, J=8,8Гц).

Продукти прикладів 95-115 можна одержати таким же способом, як зазначено в прикладі 94, способом на основі цієї методики або їх сполучанням за традиційним способом, використовуючи відповідну антранілову кислоту, ангідрид кислоти і 4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]анілін або 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]анілін як вихідні речовини.

Приклад 95

3-[4-(1-циклопентил-4-піперидинілокси)феніл]-2,5-диметил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували циклізацією, використовуючи 2,5-диметил-4H-3,1-бензоксадин-4-он і 4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]анілін, за способом прикладу 94.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,37-1,50 (2H, м), 1,54-1,61 (2H, м), 1,64-1,78 (4H, м), 1,82-1,96 (4H, м), 2,00-2,10 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,32-2,42 (2H, м), 2,49-2,59 (1H, м), 2,81 (3H, с), 4,32-4,41 (1H, м), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 7,19 (1H, д, J=7,2Гц), 7,48 (1H, д, J=7,6Гц), 7,57 (1H, т, J=8,0Гц).

Приклад 96

7-хлор-3-[4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували циклізацією, використовуючи 7-хлор-2-метил-4H-3,1-бензоксадин-4-он і 4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]анілін, за способом прикладу 94.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,37-1,49 (2H, м), 1,50-1,63 (2H, м), 1,65-1,76 (2H, м), 1,82-1,94 (4H, м), 2,00-2,10 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,30-2,41 (2H, м), 2,48-2,58 (1H, м), 2,77-2,87 (2H, м), 4,33-4,41 (1H, м), 7,02 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,38 (1H, дд, J=2,4, 8,4Гц), 7,64 (1H, д, J=2,4Гц), 8,16 (1H, д, J=8,4Гц).

Приклад 97

3-[4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2,6-диметил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували циклізацією, використовуючи 2,6-диметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он і 4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]анілін, за способом прикладу 94.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,38-1,49 (2Н, м), 1,50-1,63 (2Н, м), 1,65-1,76 (2Н, м), 1,84-1,95 (4Н, м), 2,00-2,11 (2Н, м), 2,23 (3Н, с), 2,31-2,42 (2Н, м), 2,48 (3Н, с), 2,48-2,58 (1Н, м), 2,78-2,86 (2Н, м), 4,33-4,41 (1Н, м), 7,02 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,55 (2Н, с), 8,02 (1Н, с).

Приклад 98

6-хлор-3-{4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]феніл}-2-метил-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували циклізацією, використовуючи 6-хлор-2-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он і 4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]анілін, за способом прикладу 94.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,37-1,48 (2Н, м), 1,50-1,62 (2Н, м), 1,65-1,77 (2Н, м), 1,84-1,94 (4Н, м), 2,00-2,10 (2Н, м), 2,24 (3Н, с), 2,30-2,41 (2Н, м), 2,48-2,59 (1Н, м), 2,78-2,87 (2Н, м), 4,33-4,41 (1Н, м), 7,02 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,58 (1Н, д, J=8,8Гц), 7,68 (1Н, дд, J=2,4, 8,8Гц), 8,19 (1Н, д, J=2,8Гц).

Приклад 99

3-{4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]феніл}-6-метокси-2-метил-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували циклізацією, використовуючи 6-метокси-2-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он і 4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]анілін, за способом прикладу 94.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,37-1,48 (2Н, м), 1,50-1,62 (2Н, м), 1,65-1,77 (2Н, м), 1,84-1,94 (4Н, м), 2,00-2,10 (2Н, м), 2,23 (3Н, с), 2,30-2,41 (2Н, м), 2,49-2,58 (1Н, м), 2,78-2,87 (2Н, м), 3,89 (3Н, с), 4,33-4,41 (1Н, м), 7,02 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,33 (1Н, дд, J=2,8, 8,8Гц), 7,58 (1Н, д, J=8,8Гц), 7,61 (1Н, д, J=3,2Гц).

Приклад 100

3-{4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]феніл}-2-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували циклізацією, використовуючи 2-метил-4Н-піrido[2,3-1][1,3]оксадин-4-он і 4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]анілін, за способом прикладу 94.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,37-1,48 (2Н, м), 1,49-1,63 (2Н, м), 1,64-1,74 (2Н, м), 1,83-1,93 (4Н, м), 2,00-2,10 (2Н, м), 2,34 (3Н, с), 2,29-2,40 (2Н, м), 2,49-2,58 (1Н, м), 2,78-2,88 (2Н, м), 4,33-4,41 (1Н, м), 7,04 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,39 (1Н, дд, J=4,0, 7,6Гц), 8,56 (1Н, дд, J=2,4, 7,6Гц), 8,96 (1Н, дд, J=2,4, 4,8Гц).

Приклад 101

3-{4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]феніл}-2-метилпіrido[4,3-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 140-143°C) циклізацією, використовуючи 2-метил-4Н-піrido[4,3-d][1,3]оксадин-4-он і 4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]анілін, за способом прикладу 94, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір).

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,39-1,49 (2Н, м), 1,49-1,63 (2Н, м), 1,64-1,78 (2Н, м), 1,83-1,95 (4Н, м), 2,00-2,12 (2Н, м), 2,29 (3Н, с), 2,32-2,45 (2Н, м), 2,50-2,61 (1Н, м), 2,78-2,88 (2Н, м), 4,34-4,41 (1Н, м), 7,05 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,13 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,47 (1Н, д, J=5,6Гц), 8,82 (1Н, д, J=5,6Гц), 9,45 (1Н, с).

Приклад 102

6-хлор-3-{4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]феніл}-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували циклізацією, використовуючи 6-хлор-2-метил-4Н-піrido[3,4-d][1,3]оксадин-4-он і 4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]анілін, за способом прикладу 94.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,37-1,48 (2Н, м), 1,50-1,62 (2Н, м), 1,65-1,76 (2Н, м), 1,83-1,94 (4Н, м), 2,00-2,10 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 2,32-2,42 (2Н, м), 2,48-2,58 (1Н, м), 2,78-2,87 (2Н, м), 4,33-4,41 (1Н, м), 7,04 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,10 (2Н, д, J=8,8Гц), 8,03 (1Н, с), 8,88 (1Н, с).

Приклад 103

3-{4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]феніл}-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 6-хлор-3-{4-[(1-циклопентил-4-піперидиніл)оксі]феніл}-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-ону, синтезованого в прикладі 102, використовуючи паладій на активованому вугіллі як каталізатор, в присутності триетиламіну.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,40-1,64 (4Н, м), 1,65-1,79 (2Н, м), 1,84-1,99 (4Н, м), 2,01-2,10 (2Н, м), 2,29 (3Н, с), 2,37-2,45 (2Н, м), 2,49-2,64 (1Н, м), 2,78-2,87 (2Н, м), 4,33-4,47 (1Н, м), 7,03 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 8,00 (1Н, д, J=5,2Гц), 8,65 (1Н, д, J=5,2Гц), 9,10 (1Н, с).

Приклад 104

3-{4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]феніл}-2,5-диметил-4(3Н)-хіназолінон

(1) Одержання 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]аніліну

Цільову сполуку одержували у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору за способом прикладу 94, використовуючи 4-(4-нітрофенокси)піперидин і циклобутанон як вихідні речовини. 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]анілін монотозилату також можна одержати обробкою одержаного 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]аніліну одним еквівалентом п-толуолсульфонової кислоти. Використовували 4-(4-нітрофенокси)піперидин, який синтезували в прикладі 94.

(2) Одержання 3-{4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]феніл}-2,5-диметил-4(3Н)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 142-143°C) за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]анілін як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат).

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63-1,75 (2Н, м), 1,82-1,96 (4Н, м), 1,99-2,10 (4Н, м), 2,13-2,22 (2Н, м), 2,22 (3Н, с), 2,58-2,67 (2Н, м), 2,69-2,79 (1Н, м), 2,81 (3Н, с), 4,33-4,40 (1Н, м), 7,02 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,19 (1Н, д, J=8,0Гц), 7,48 (1Н, д, J=8,0Гц), 7,57 (1Н, т, J=8,0Гц).

Дані ЯМР для 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]аніліну, що використовується для одержання сполуки даного прикладу, представлені нижче.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,62-2,10 (12Н, м), 2,58-2,65 (2Н, м), 2,67-2,76 (1Н, м), 3,43 (1Н, ушир.с), 4,15-4,10 (1Н, м), 6,62 (2Н, д, J=8,8Гц), 6,76 (2Н, д, J=8,8Гц).

Дані ЯМР для 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]аніліну монотозилату представлені нижче.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃/CD₃OD=4/1, δ м.ч.): 1,68-1,79 (1H, м), 1,81-1,90 (1H, м), 2,09-2,15 (2H, м), 2,19-2,27 (2H, м), 2,34-2,43 (5H, м), 2,52-2,61 (2H, м), 2,86-2,93 (2H, м), 3,34-3,44 (3H, м), 4,52 (1H, ушир.с), 6,70-6,75 (4H, м), 7,21 (2H, д, J=7,8Гц), 7,79 (2H, д, J=7,8Гц).

Приклад 105

3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-5-метокси-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору (т. пл.: 153-156°C) за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксіанілін як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір/н-гептан).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63-1,77 (2H, м), 1,82-1,96 (4H, м), 1,98-2,09 (4H, м), 2,12-2,23 (2H, м), 2,21 (3H, с), 2,58-2,67 (2H, м), 2,69-2,79 (1H, м), 3,94 (3H, с), 4,33-4,40 (1H, м), 6,85 (1H, д, J=8,8Гц), 6,99 (2H, д, J=8,8Гц), 7,08 (2H, д, J=8,8Гц), 7,21 (1H, д, J=8,0Гц), 7,62 (1H, т, J=8,0Гц).

Приклад 106

3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метил-5-трифторметил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 132-134°C) за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-трифторметилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]анілін як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63-1,77 (2H, м), 1,82-1,96 (4H, м), 1,98-2,09 (4H, м), 2,13-2,23 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,58-2,66 (2H, м), 2,70-2,79 (1H, м), 4,33-4,40 (1H, м), 7,01 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,77 (1H, д, J=8,0Гц), 7,82-7,88 (2H, м).

Приклад 107

5-хлор-3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-хлорбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63-1,77 (2H, м), 1,82-1,96 (4H, м), 1,99-2,09 (4H, м), 2,13-2,23 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,58-2,66 (2H, м), 2,69-2,79 (1H, м), 4,33-4,40 (1H, м), 7,00 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,43 (1H, дд, J=1,6, 7,2Гц), 7,52-7,61 (2H, м).

Приклад 108

3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метилпіrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 4-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63-1,77 (2H, м), 1,82-1,96 (4H, м), 1,99-2,11 (4H, м), 2,14-2,24 (2H, м), 2,29 (3H, с), 2,60-2,68 (2H, м), 2,70-2,80 (1H, м), 4,33-4,41 (1H, м), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,47 (1H, д, J=5,2Гц), 8,82 (1H, д, J=5,2Гц), 9,45 (1H, с).

Приклад 109

3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-етилпіrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 186-189°C) за способом прикладу 94, використовуючи 4-амінонікотинову кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]анілін як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,23 (3H, т, J=7,2Гц), 1,64-1,78 (2H, м), 1,83-1,97 (4H, м), 2,00-2,11 (4H, м), 2,14-2,23 (2H, м), 2,49 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,60-2,68 (2H, м), 2,70-2,80 (1H, м), 4,36-4,42 (1H, м), 7,06 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 7,53 (1H, д, J=6,0Гц), 8,84 (1H, д, J=6,0Гц), 9,47 (1H, с).

Приклад 110

3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63-1,77 (2H, м), 1,82-1,95 (4H, м), 1,99-2,11 (4H, м), 2,15-2,23 (2H, м), 2,34 (3H, с), 2,60-2,68 (2H, м), 2,70-2,80 (1H, м), 4,33-4,41 (1H, м), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,39 (1H, дд, J=4,4, 8,0Гц), 8,56 (1H, дд, J=2,0, 7,6Гц), 8,96 (1H, дд, J=2,4, 4,8Гц).

Приклад 111

3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-етилпіrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 146-148°C) за способом прикладу 94, використовуючи 2-амінонікотинову кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]анілін, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,30 (3H, т, J=7,2Гц), 1,65-1,75 (2H, м), 1,82-1,95 (4H, м), 1,99-2,11 (4H, м), 2,14-2,23 (2H, м), 2,51 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,60-2,68 (2H, м), 2,70-2,79 (1H, м), 4,34-4,41 (1H, м), 7,02 (2H, д, J=8,8Гц), 7,10 (2H, д, J=8,8Гц), 7,39 (1H, дд, J=4,4, 8,8Гц), 8,57 (1H, дд, J=2,0, 8,0Гц), 8,96 (1H, дд, J=2,4, 4,8Гц).

Приклад 112

6-хлор-3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63-1,77 (2H, м), 1,82-1,96 (4H, м), 1,99-2,11 (4H, м), 2,14-2,22 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,60-2,68 (2H, м), 2,70-2,79 (1H, м), 4,33-4,41 (1H, м), 7,02 (2H, д, J=8,8Гц), 7,10 (2H, д, J=8,8Гц), 8,03 (1H, с), 8,87 (1H, с).

Приклад 113

6-хлор-3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-етилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)оксі]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,23 (3H, т, J=7,6Гц), 1,62-1,75 (2H, м), 1,82-1,95 (4H, м), 1,99-2,10 (4H, м), 2,10-2,24 (2H, м), 2,46 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,60-2,68 (2H, м), 2,70-2,79 (1H, м), 4,34-4,41 (1H, м), 7,02 (2H, д, J=8,8Гц), 7,08 (2H, д, J=8,8Гц), 8,03 (1H, с), 8,91 (1H, с).

Приклад 114

3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метилтридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору (т. пл.: 169-171°C) каталітичним відновленням 6-хлор-3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-метилпіридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону, синтезованого в прикладі 112, в етилацетаті, використовуючи паладій на активованому вугіллі як каталізатор, в присутності триетиламіну, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63-1,77 (2H, м), 1,82-1,95 (4H, м), 1,99-2,11 (4H, м), 2,15-2,23 (2H, м), 2,29 (3H, с), 2,60-2,69 (2H, м), 2,73-2,83 (1H, м), 4,36-4,43 (1H, м), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 8,01 (1H, дд, J=0,8, 5,6Гц), 8,65 (1H, д, J=5,2Гц), 9,09 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 115

3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-етилпіридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 6-хлор-3-[4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл]-2-етилпіридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону, синтезованого в прикладі 113, використовуючи паладій на активованому вугіллі як каталізатор, в присутності триетиламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,23 (3H, т, J=7,2Гц), 1,65-1,75 (2H, м), 1,82-1,96 (4H, м), 2,00-2,11 (4H, м), 2,14-2,23 (2H, м), 2,48 (2H, кв, J=7,6Гц), 2,60-2,68 (2H, м), 2,70-2,79 (1H, м), 4,33-4,42 (1H, м), 7,02 (2H, д, J=8,8Гц), 7,10 (2H, д, J=8,8Гц), 8,00 (1H, дд, J=0,8, 5,2Гц), 8,64 (1H, д, J=5,2Гц), 9,13 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 116

2-феніл-3-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 2-феніл-4H-3,1-бензоксазин-4-ону

Антраїлову кислоту (1,0г, 7,29ммоль) розчиняли в піридині (10мл), повільно додавали на льодяній бані бензоїлхлорид (1,13г, 8,02ммоль) і перемішували при 50°C протягом ночі. Розчинник відганяли при зниженому тиску, залишок розчиняли в безводному метиленхлориді (20мл), додавали на льодяній бані оксалілхлорид (925мг, 7,29ммоль) і каталітичну кількість диметилформаміду і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, суміш екстрагували метиленхлоридом і органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли при зниженому тиску, залишок промивали діетиловим ефіром/гептаном і цільову сполуку (3,13г, 69%) одержували у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.

(2) Одержання 2-феніл-3-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували циклізацією 2-феніл-4H-3,1-бензоксазин-4-ону і 4-(3-піперидин-1-ілпропокси)аніліну за способом прикладу 18(2).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,50 (2H, м), 1,54-1,62 (4H, м), 1,90-1,99 (2H, м), 2,34-2,42 (4H, ушир.с), 2,44 (2H, т, J=7,2Гц), 3,94 (2H, т, J=6,4Гц), 6,79 (2H, д, J=8,8Гц), 7,01 (2H, д, J=8,8Гц), 7,19-7,25 (3H, м), 7,30-7,34 (2H, м), 7,48-7,53 (1H, м), 7,77-7,80 (2H, м), 8,33 (1H, д, J=8,4Гц).

Приклад 117

цис-2-метил-3-[4-[(4-(1-піролідиніл)циклогексил)окси]феніл]-4(3H)-хіназолінон і транс-2-метил-3-[4-[(4-(1-піролідиніл)циклогексил)окси]феніл]-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу

1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-он (1,0г, 6,40ммоль) розчиняли в метанолі (10мл), повільно додавали боргідрид натрію (242мг, 6,40ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували на льодяній бані, додавали 10% водний розчин хлористоводневої кислоти і хлориду натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином і сушили безводним сульфатом натрію. Сульфат натрію відфільтровували і продукт концентрували при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки (614мг, 61%) у вигляді маслянистої речовини ясно-жовтого кольору.

(2) Одержання 2-метил-3-[4-[(4-оксоциклогексил)окси]феніл]-4(3H)-хіназолінону

2-метил-3-[4-гідроксифеніл]-4(3H)хіназолінон (665мг, 2,63ммоль), 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол (500мг, 3,16ммоль) і трифенілфосфін (1,03г, 3,96ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (5мл) і охолоджували на льодяній бані. Додавали по краплях при 0°C діізопропілазодикарбоксилат (777мкл, 3,96ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Додавали дистильовану воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=2/8-0/10), одержували захищену сполуку кеталю і потім здійснювали видалення захисту. До залишку додавали 10% водний розчин хлористоводневої кислоти і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали 2н водний розчин гідроксиду натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином і сушили безводним сульфатом натрію. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=20/1) з одержанням цільової сполуки (511мг, 49%) у вигляді твердої речовини ясно-оранжевого кольору. 2-Метил-3-[4-гідроксифеніл]-4(3H)хіназолінон синтезували за способом прикладу 1(1) і -(2).

(3) Одержання цис-2-метил-3-[4-[(4-(1-піролідиніл)циклогексил)окси]феніл]-4(3H)-хіназолінону і транс-2-метил-3-[4-[(4-(1-піролідиніл)циклогексил)окси]феніл]-4(3H)-хіназолінону

2-метил-3-[4-[(4-оксоциклогексил)окси]феніл]-4(3H)-хіназолінон (484мг, 1,39ммоль) і піролідин (99мг, 1,39ммоль) розчиняли у водно-метанольному розчині (1,7мл) 0,5М хлориду цинку(II)/ціаноборгідриду натрію і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали 2н водний розчин гідроксиду натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином і сушили безводним сульфатом натрію. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=8/2-5/5) і відповідно одержували цис-ізомер (260мг) і транс-ізомер (180мг) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

цис-2-метил-3-[4-[(4-(1-піролідиніл)циклогексил)окси]феніл]-4(3H)-хіназолінон

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,58-1,66 (2H, м), 1,73-1,81 (8H, м), 2,10-2,13 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,61 (4H, ушир.с), 4,53 (1H, м), 7,01 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, т, J=8,1Гц), 7,65 (1H, д, J=8,1Гц), 7,74 (1H, т, J=8,1Гц), 8,24 (1H, д, J=8,1Гц).

транс-2-метил-3-(4-[[4-(1-піролідиніл)циклогексил]окси]феніл)-4(3H)-хіназоліон

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,07-1,66 (4H, м), 1,77-1,81 (4H, м), 2,16-2,06 (4H, м), 2,25 (3H, с), 2,61 (4H, ушир.с), 4,19-4,26 (1H, м), 7,00 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, т, J=8,1Гц), 7,65 (1H, д, J=8,1Гц), 7,74 (1H, т, J=8,1Гц), 8,25(1H, д, J=8,1Гц).

Приклад 118

3-(4-[(1-циклопентил-3-піролідиніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліон (рацемічна суміш)

1-бензил-3-пірол ідион відновлювали бор гідридом натрію за способом прикладу 117-(1) і одержували цільову сполуку.

(2) Одержання 3-(4-[(1-бензил-3-піролідиніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліну

1-бензил-3-піролідинол і 2-метил-3-(4-гідроксифеніл)-4-(3H)-хіназоліон піддавали реакції етерифікації Міцунобу і одержували, таким чином, цільову сполуку. 2-Метил-3-(4-гідроксифеніл)-4-(3H)-хіназоліон синтезували за способом прикладу 1(1) і -(2).

3) Одержання 3-(4-[(3-піролідиніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліону

Цільову сполуку одержували каталітичним відновленням 3-(4-[(1-бензил-3-піролідиніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліону, використовуючи гідроксид паладію як каталізатор в метанолі.

(4) Одержання 3-(4-[(1-циклопентил-3-піролідиніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліону (рацемічна суміш)

Вказану в заголовку сполуку одержували відновним амінуванням за способом прикладу 88-(3), використовуючи 3-(4-[(3-піролідиніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліон і циклопентанон.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,45-1,57 (2H, м), 1,70-1,73 (4H, м), 1,72-1,85 (2H, м), 1,83-2,04 (1H, м), 2,25 (3H, с), 2,31-2,36 (1H, м), 2,46-2,52 (1H, м), 2,52-2,61 (1H, м), 2,79-2,84 (2H, м), 3,00-2,97 (1H, м), 4,82-4,87 (1H, м), 6,96 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, т, J=8,1Гц), 7,64 (1H, д, J=8,1Гц), 7,74 (1H, т, J=8,1Гц), 8,24(1H, д, J=8,1Гц).

Приклад 119

3-(4-[(1-циклобутил-3-піролідиніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліон (рацемічна суміш)

Вказану в заголовку сполуку одержували відновним амінуванням за способом прикладу 118, використовуючи 3-(4-[(3-піролідиніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліон і циклобутанон.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,68-1,78 (2H, м), 1,94-2,07 (5H, м), 2,25 (3H, с), 2,30-2,35 (1H, м), 2,46-2,52 (1H, м), 2,71-2,76 (2H, м), 2,86-2,91 (1H, м), 2,93-3,00 (1H, м), 4,83-4,87 (1H, м), 6,96 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, т, J=8,1Гц), 7,64 (1H, д, J=8,1Гц), 7,74 (1H, т, J=8,1Гц), 8,24 (1H, д, J=8,1Гц).

Приклад 120

3-(4-[(1-циклопентил-4-азепаніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліон (рацемічна суміш)

(1) Одержання 3-(4-[(4-азепаніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліону

2-метил-3-(4-гідроксифеніл)-4(3H)хіназоліон і 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксіязепан піддавали реакції етерифікації Міцунобу за способом прикладу 117(2) і цільову сполуку одержували видаленням захисту з використанням трифтороцтової кислоти. 2-Метил-3-(4-гідроксифеніл)-4(3H)хіназоліон синтезували, як указано в прикладі 1(2).

(2) Одержання 3-(4-[(1-циклопентил-4-азепаніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліону (рацемічна суміш)

Вказану в заголовку сполуку одержували відновним амінуванням за способом прикладу 117(3), використовуючи 3-(4-[(4-азепаніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліон і циклопентанон.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,47-1,59 (4H, м), 1,63-1,75 (2H, м), 1,83-1,97 (4H, м), 2,02-2,16 (2H, м), 2,17-2,28 (5H, м), 2,73-2,87 (2H, м), 2,88-2,97 (2H, м), 2,98-3,07 (1H, м), 4,57-4,64 (1H, м), 6,97 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,43 (1H, т, J=8,0Гц), 7,64 (1H, д, J=7,2Гц), 7,73 (1H, т, J=7,2Гц), 8,23 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 121

3-(4-[(1-циклобутил-4-азепаніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліон (рацемічна суміш)

Вказану в заголовку сполуку одержували відновним амінуванням за способом прикладу 120, використовуючи 3-(4-[(4-азепаніл)окси]феніл)-2-метил-4(3H)-хіназоліон і циклобутанон.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,56-1,69 (4H, м), 1,80-1,89 (4H, м), 1,98-2,06 (2H, м), 2,08-2,19 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,39-2,50 (2H, м), 2,53-2,62 (2H, м), 2,85-2,95 (1H, м), 4,54-4,61 (1H, м), 6,96 (2H, д, J=8,8Гц), 7,10 (2H, д, J=8,8Гц), 7,43 (1H, т, J=8,0Гц), 7,63 (1H, д, J=7,2Гц), 7,72 (1H, т, J=7,2Гц), 8,23 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 122

3-метил-2-[4-[3-піперидин-1-ілпропокси]феніл]-1(2H)-ізохіноліон

(1) Одержання 3-(1-гідроксietил)-2-бензофуран-1(3H)-ону

Розчин діізопропіламіду літію (26,9ммоль) в безводному тетрагідрофурані (100мл) охолоджували до -78°C в потоці азоту і додавали по краплях розчин фталіду (3,0г, 22,4ммоль) в тетрагідрофурані (100мл). Після перемішування при -78°C протягом 30 хвилин повільно додавали ацетальдегід (1,19г, 26,9ммоль) і перемішували при -50°C протягом 4 годин. Після підвищення температури до кімнатної температури додавали дистильовану воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали дистильованою водою і насиченим сольовим розчином і сушили безводним сульфатом натрію. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=4/6) і цільову сполуку (1,96г, 49%) одержували у вигляді маслянистого залишку жовтого кольору.

(2) Одержання 3-метил-1H-ізохроман-1-ону

3-(1-гідроксietил)-2-бензофуран-1(3H)-он (1,3г, 7,30ммоль) і моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (3,46г, 18,2ммоль) розчиняли в толуолі (50мл) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 годин. Додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином і сушили безводним сульфатом натрію. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі

(гексан/етилацетат=10/0-5/5) і цільову сполуку (0,64г, 55%) одержували у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

(3) Одержання 2-(2-оксопропіл)бензойної кислоти

3-метил-1Н-ізохроман-1-он (320мг, 2,0ммоль) розчиняли в етанолі (5мл), додавали 2н водний розчин гідроксиду натрію (3мл) і перемішували при 80°C протягом 5 годин. Етанол відганяли при зниженому тиску, додавали 8н водний розчин хлористоводневої кислоти і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію, концентрували і сушили з одержанням цільової сполуки (280мг, 79%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(4) Одержання 2-(4-метоксифеніл)-3-метил-1(2Н)-ізохінолінону

2-(2-оксопропіл)бензойну кислоту (100мг, 0,56ммоль), 4-метоксіанілін (76мг, 0,56ммоль), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (0,84ммоль) і піридин (0,5мл) розчиняли в хлороформі (5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали хлороформ, органічну фазу промивали водним розчином лимонної кислоти, водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином у вказаному порядку, і сушили безводним сульфатом натрію. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=10/0-3/7) з одержанням цільової сполуки (66мг, 44%) у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору.

(5) Одержання 2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1(2Н)-ізохінолінону

2-(4-метоксифеніл)-3-метил-1(2Н)-ізохінолінон (56мг, 0,21ммоль) розчиняли в безводному метиленхлориді, повільно додавали при -10°C розчин 1М триброміду бору в метиленхлориді (0,63мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і метиленхлорид відганяли при зниженому тиску. Додавали 8н водний розчин соляної кислоти і твердий осад відфільтровувати і сушили з одержанням цільової сполуки (48мг, 91%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

(6) Одержання 3-метил-2-{4-[3-піперидин-1-ілпропокси]феніл}-1(2Н)-ізохінолінону

2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1(2Н)-ізохінолінон (30мг, 0,12ммоль), гідробромід 1-(3-бромпропіл)піперидину (51мг, 0,18ммоль) і карбонат калію (49мг, 0,36ммоль) змішували в диметилформаміді (3мл) і перемішували при 80°C протягом 3 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску, додавали дистильовану воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію і продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=20/1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (18мг, 40%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,49 (2Н, м), 1,56-1,63 (4Н, м), 1,97-2,04 (5Н, м), 2,38-2,48 (4Н, ушир.с), 2,51 (2Н, т, J=7,0Гц), 4,06 (2Н, т, J=6,4Гц), 6,42 (1Н, с), 7,01 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,13 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,39-7,47 (2Н, м), 7,63 (1Н, т, J=8,0Гц), 8,37 (1Н, д, J=8,0Гц).

Приклад 123

2-{4-[(1-циклобутил-4-піперидиніл)окси]феніл}-3-метил-1(2Н)-ізохінолінон

Реакцію Міцунобу і реакцію відновного амінування здійснювали у вказаному порядку за способом прикладу 88, використовуючи 2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1(2Н)-ізохінолінон, N-(трет-бутоксикарбоніл)-4-піперидинол і циклобутанон як вихідні речовини, одержували, таким чином, вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Використовували 2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1(2Н)-ізохінолінон, який синтезували в прикладі 122(5).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,62-1,77 (2Н, м), 1,82-1,98 (4Н, м), 2,02 (3Н, с), 2,02-2,10 (4Н, м), 2,16-2,26 (2Н, м), 2,60-2,69 (2Н, м), 2,72-2,80 (1Н, м), 4,35-4,42 (1Н, м), 6,42 (1Н, с), 7,01 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,13 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,40-7,44 (2Н, м), 7,63 (1Н, т, J=8,0Гц), 8,37 (1Н, д, J=8,0Гц).

Приклад 124

2-метил-3-{4-[(3-(1-піролідиніл)циклопентил)окси]феніл}-4(3Н)-хіназолінон (транс-ізомер)

(1) Одержання 3-{4-[(3-(гідроксициклопентил)окси)феніл]-2-метил-4(3Н)-хіназолінону

3-(4-гідроксифеніл)-2-метил-4(3Н)-хіназолінон (300мг, 1,19ммоль), 1,3-циклопентандіол (242мг, 2,37ммоль) і трифенілфосфін (468мг, 1,78ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (3мл), додавали по краплях при 0°C діізопропілазодикарбоксилат (0,35мл, 1,78ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали дистильовану воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином і сушили безводним сульфатом магнію. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=40/60-0/100) і цільову сполуку (520мг) одержували у вигляді маслянистого залишку ясно-коричневого кольору.

(2) Одержання 3-{4-[(3-[(метилсульфоніл)окси]циклопентил)окси]феніл}-2-метил-4(3Н)-хіназолінону

3-{4-[(3-гідроксициклопентил)окси]феніл}-2-метил-4(3Н)-хіназолінон (520мг, 1,19ммоль) і триетиламін (0,33мл, 2,32ммоль) змішували в метиленхлориді і охолоджували на льодяній бані. Додавали по краплях мезилхлорид (0,12мл, 1,55ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали дистильовану воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали дистильованою водою і сушили безводним сульфатом магнію. Залишок концентрували досуха і одержували, таким чином, цільову сполуку (553мг).

(3) Одержання 2-метил-3-{4-[(3-(1-піролідиніл)циклопентил)окси]феніл}-4(3Н)-хіназолінону (транс-ізомер).

3-{4-[(3-[(метилсульфоніл)окси]циклопентил)окси]феніл}-2-метил-4(3Н)-хіназолінон (550мг, 1,33ммоль), піролідин (474мг, 6,7ммоль) і карбонат калію (277мг, 2,0ммоль) змішували в диметилформаміді (10мл) і перемішували при 80°C протягом ночі. Додавали дистильовану воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили безводним сульфатом магнію і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=20/1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (143мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

2-метил-3-{4-[(3-(1-піролідиніл)циклопентил)окси]феніл}-4(3Н)-хіназолінон (транс-ізомер)

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,57-1,67 (1Н, м), 1,78-1,81 (4Н, м), 1,85-1,92 (2Н, м), 2,03-2,08 (1Н, м), 2,14-2,19 (1Н, м), 2,22-2,23 (1Н, м), 2,24 (3Н, с), 2,76-2,83 (1Н, м), 4,81-4,86 (1Н, м), 6,96 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,11 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,44 (1Н, т, J=8,1Гц), 7,66 (1Н, д, J=8,1Гц), 7,73 (1Н, т, J=8,1Гц), 8,23 (1Н, д, J=8,1Гц).

Приклад 125

3-{4-[3-(7-азабіцикло[2.2.1]гепт-7-ил)пропокси]феніл}-2-метил-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і гідрохлорид 7-азабіцикло[2.2.1]гептану як вихідні речовини. Гідрохлорид 7-азабіцикло[2.2.1]гептану одержували способом, описаним в літературі [J. Am. Chem. Soc., 2003, Vol.125, p.15191].

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,34-1,35 (4Н, м), 1,76-1,84 (4Н, м), 2,02-2,09 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 2,59-2,63 (2Н, м), 3,37 (2Н, ушир.с), 4,12 (2Н, т, J=6,2Гц), 7,04 (2Н, д, J=9,0Гц), 7,16 (2Н, д, J=8,4Гц), 7,46-7,50 (1Н, м), 7,67 (1Н, д, J=7,8Гц), 7,76-7,80 (1Н, м), 8,28 (1Н, дд, J=8,6, 1,6Гц).

Приклад 126

3-{4-[3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)пропокси]феніл}-2-метил-4(3Н)-хіназолінон

(1) Одержання гідрохлориду 8-азабіцикло[3.2.1]октану

Тропан (1,0мл, 7,44ммоль) розчиняли в толуолі (10мл), повільно додавали хлоретилкарбонат (2,2мл, 23ммоль) і суміш перемішували при 80°C протягом 24 годин. До реакційної суміші додавали дистильовану воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили і концентрували безводним сульфатом магнію. Одержаний маслянистий залишок розчиняли в концентрованій соляній кислоті (10мл) і нагрівали при перемішуванні при 100°C протягом 2 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску, до залишку додавали толуол і суміш піддавали дистиляції при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки (820мг, 72%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

(2) Одержання 3-{4-[3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)пропокси]феніл}-2-метил-4(3Н)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і гідрохлорид 8-азабіцикло[3.2.1]октану як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,37-2,06 (12Н, м), 2,60 (2Н, т, J=7,2Гц), 3,29 (2Н, ушир.с), 4,13 (2Н, т, J=6,2Гц), 7,07 (2Н, д, J=6,1Гц), 7,17 (2Н, д, J=6,1Гц), 7,46-7,50 (1Н, м), 7,69 (1Н, д, J=7,8Гц), 7,76-7,80 (1Н, м), 8,29 (1Н, дд, J=7,8, 1,2Гц).

Приклад 127

3-{4-[3-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2-метил-5-(трифторметил)-4(3Н)-хіназолінон

трифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 2,27 (3Н, с), 2,29 (2Н, м), 2,70 (2Н, м), 3,58 (2Н, дд, J=8,8, 8,8Гц), 3,81 (2Н, ушир.с), 4,02 (2Н, м), 4,23 (2Н, т, J=5,6Гц), 7,17 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,33 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,95 (3Н, м).

Приклад 128

3-{4-[3-[(3R)-3-фторпіролідін-1-іл]пропокси]феніл}-2-метил-5-(трифторметил)-4(3Н)-хіназолінон

трифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи 2-аміно-6-(трифторметил)бензойну кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і гідрохлорид (3R)-3-фторпіролідину як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 2,20-2,80 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 2,31 (2Н, м), 3,20-3,60 (2Н, м), 3,53 (2Н, м), 3,80-4,20 (2Н, м), 4,22 (2Н, т, J=5,6Гц), 5,49 (1Н, д, J=60Гц), 7,17 (2Н, д, J=9,2Гц), 7,32 (2Н, д, J=9,2Гц), 7,95 (3Н, м).

Приклад 129

3-{4-[3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)пропокси]феніл}-2-метил-5-(трифторметил)-4(3Н)-хіназолінон

трифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи 2-аміно-6-(трифторметил)бензойну кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і гідрохлорид 4,4-дифторпіперидину як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 2,20-2,60 (6Н, м), 2,27 (3Н, с), 3,20-3,50 (2Н, м), 3,49 (2Н, т, J=8,0Гц), 3,78 (2Н, м), 4,23 (2Н, т, J=5,6Гц), 7,17 (2Н, д, J=6,6Гц), 7,32 (2Н, д, J=6,6Гц), 7,95 (3Н, м).

Приклад 130

3-{4-[3-(4-фторпіперидин-1-іл)пропокси]феніл}-2-метил-5-(трифторметил)-4(3Н)-хіназолінон

трифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи 2-аміно-6-(трифторметил)бензойну кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і гідрохлорид 4-фторпіперидину як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 2,18-2,43 (9Н, м), 3,11 (2Н, м), 3,29 (2Н, т, J=7,8Гц), 3,60 (2Н, м), 4,13 (2Н, т, J=5,6Гц), 5,02 (1Н, м), 7,03 (2Н, д, J=9,0Гц), 7,19 (2Н, д, J=9,0Гц), 7,82-7,83 (1Н, м), 7,89-7,90 (2Н, м).

Приклад 131

3-{4-[3-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)пропокси]феніл}-2-метил-5-(трифторметил)-4(3Н)-хіназолінон

трифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи 2-аміно-6-(трифторметил)бензойну кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і гідрохлорид 3,3-дифторпіперидину як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆, δ м.ч.): 2,15-2,18 (5Н, м), 3,32-3,34 (2Н, м), 3,74-3,76 (8Н, м), 4,14 (2Н, т, J=5,9Гц), 7,11 (2Н, д, J=9,0Гц), 7,39 (2Н, д, J=9,0Гц), 7,92-7,99 (3Н, м).

Приклад 132

3-{4-[3-(3-фторпіперидин-1-іл)пропокси]феніл}-2-метил-5-(трифторметил)-4(3Н)-хіназолінон

трифторацетат (рацемічна суміш)

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи 2-аміно-5-(трифторметил)бензойну кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і гідрохлорид 3-

фторпіперидину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆, δ м.ч.): 1,66-2,01 (4H, м), 2,15-2,17 (5H, м), 3,15-3,38 (4H, м), 3,83-4,09 (4H, м), 5,17 (1H, м), 7,11 (2H, д, J=9,0Гц), 7,39 (2H, д, J=9,0Гц), 7,94-7,98 (3H, м).

Приклад 133

2-метил-3-(4-{3-[(3R)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і (3R)-3-метилпіперидин (R)-(-)-манделат як вихідні речовини. (3R)-3-метилпіперидин (R)-(-)-манделат одержували способом, описаним в літературі [J. Org. Chem. 1987, Vol.52, p.5466].

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,87 (4H, м), 1,50-1,95 (6H, м), 2,00 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,50 (2H, т, J=6,8Гц), 2,87 (2H, м), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 7,05 (2H, д, J=8,6Гц), 7,15 (2H, д, J=8,6Гц), 7,46 (1H, т, J=8,0Гц), 7,67 (1H, д, J=8,0Гц), 7,76 (1H, т, J=8,4Гц), 8,27 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 134

3-(4-{3-[(2R,5R)-2,5-диметилпіролідін-1-іл]пропокси}феніл)-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і (2R,5R)-2,5-диметилпіролідін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,00 (6H, д, J=6,0Гц), 1,40 (2H, м), 2,05 (4H, м), 2,26 (3H, с), 2,60 (1H, м), 2,80 (1H, м), 3,10 (2H, м), 4,10 (2H, м), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,15 (2H, д, J=8,8Гц), 7,46 (1H, т, J=8,0Гц), 7,67 (1H, д, J=8,0Гц), 7,76 (1H, т, J=7,6Гц), 8,27 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 135

2-метил-3-(4-{3-[(3-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл)-4(3H)-хіназолінон (рацемічна суміш)

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-амінофенол, 1,3-бромхлорпропан і 3-метилпіролідін як вихідні речовини. 3-Метилпіролідін одержували способом, описаним в літературі [J. Med. Chem., 2000, Vol.43, p.4388].

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,05 (3H, д, J=6,8Гц), 1,38-1,42 (1H, м), 2,02-2,09 (4H, м), 2,26 (3H, с), 2,28-2,30 (1H, м), 2,54-2,56 (1H, м), 2,63-2,72 (2H, м), 2,78-2,80 (1H, м), 2,92 (1H, т, J=8,3Гц), 4,09 (2H, т, J=6,3Гц), 7,04 (2H, тд, J=6,0, 3,6Гц), 7,15 (2H, тд, J=6,0, 3,6Гц), 7,46 (1H, т, J=8,0Гц), 7,67 (1H, д, J=7,8Гц), 7,74-7,78 (1H, м), 8,27 (1H, дд, J=7,8, 1,5Гц).

Приклад 136

5-метокси-3-[4-{3-піперидин-1-ілпропокси}феніл]-2-пропіл-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту, масляний ангідрид і 4-(3-піперидин-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,87 (3H, т, J=7,6Гц), 1,41-1,50 (2H, м), 1,52-1,63 (4H, м), 1,66-1,73 (2H, м), 1,97-2,04 (2H, м), 2,36-2,46 (6H, м), 2,51 (2H, т, J=7,6Гц), 3,94 (3H, с), 4,06 (2H, т, J=6,4Гц), 6,86 (1H, д, J=7,6Гц), 7,01 (2H, д, J=9,2Гц), 7,09 (2H, д, J=9,2Гц), 7,25 (1H, д, J=8,4Гц), 7,64 (1H, т, J=8,4Гц).

Приклад 137

5-метокси-2-пропіл-3-[4-{3-піролідін-1-ілпропокси}феніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту, масляний ангідрид і 4-(3-піролідін-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,87 (3H, т, J=7,6Гц), 1,64-1,84 (2H, м), 1,78-1,82 (4H, м), 1,66-1,73 (2H, м), 2,37 (2H, т, J=8,0Гц), 2,52-2,56 (4H, м), 2,65 (2H, т, J=7,6Гц), 3,94 (3H, с), 4,08 (2H, т, J=6,4Гц), 6,86 (1H, дд, J=0,8, 8,4Гц), 7,02 (2H, д, J=9,2Гц), 7,10 (2H, д, J=9,2Гц), 7,25 (1H, дд, J=0,8, 8,4Гц), 7,64 (1H, т, J=8,4Гц).

Приклад 138

2-метил-3-(4-{3-[(2S)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 3-[(2S)-2-метилпіролідін-1-іл]пропан-1-олу

Гідробромід (2S)-2-метилпіролідину (2,70г, 16,3ммоль), 3-бромпропанол (2,49г, 17,9ммоль) і карбонат калію (6,75г, 48,9ммоль) змішували в тетрагідрофурані (20мл) і перемішували при 60°C протягом 18 годин. Осад відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок дистильовали при зниженому тиску і одержували, таким чином, цільову сполуку (1,88г, 80%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. Гідробромід (2S)-2-метилпіролідину одержували способом, описаним в літературі [J. Org. Chem., 1989, Vol.54, p.209], використовуючи D-пролінол як вихідну речовину.

(2) Одержання (2S)-2-метил-1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]піролідину

Цільову сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 3-[(2S)-2-метилпіролідін-1-іл]пропанол і 4-нітрофенол як вихідні речовини.

(3) Одержання 4-{3-[(2S)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}аніліну

Цільову сполуку одержували каталітичним відновленням (2S)-2-метил-1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]піролідину в метанолі з використанням як каталізатора паладію на активованому вугіллі.

(4) Одержання 2-метил-3-(4-{3-[(2S)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2S)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,12 (3H, д, J=6,0Гц), 1,40-1,50 (1H, м), 1,60-2,37 (11H, м), 2,97-3,03 (1H, м), 3,18-3,23 (1H, м), 4,07-4,11 (2H, м), 7,05 (2H, д, J=9,2Гц), 7,15 (2H, д, J=9,2Гц), 7,46 (1H, т, J=7,6Гц), 7,67 (1H, д, J=7,6Гц), 7,76 (1H, т, J=7,6Гц), 8,27 (1H, д, J=7,6Гц).

Дані ЯМР для 4-{3-[(2S)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}аніліну, що використовується для одержання сполуки даного прикладу, представлені нижче.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,60 (3H, д, J=6,4Гц), 1,93-2,12 (2H, м), 2,18-2,30 (3H, м), 2,41-2,49 (1H, м), 2,95-3,34 (5H, м), 3,46-3,53 (1H, м), 3,86-3,92 (1H, м), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 6,89 (2H, д, J=9,2Гц), 7,31 (2H, д, J=9,2Гц).

Приклад 139

2,5-диметил-3-(4-{3-[(2S)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-

метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксі}анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,11 (3H, д, J=6,0Гц), 1,38-1,48 (1H, м), 1,59-2,33 (11H, м), 2,82 (3H, с), 2,97-3,03 (1H, м), 3,17-3,22 (1H, м), 4,06-4,10 (2H, м), 7,04 (2H, д, J=9,2Гц), 7,15 (2H, д, J=9,2Гц), 7,21 (1H, д, J=7,2Гц), 7,50 (1H, д, J=7,2Гц), 7,59(1H,т,1=7,2Гц).

Приклад 140

2,6-диметил-3-(4-{3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксі}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-5-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксі}анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,12 (3H, д, J=6,0Гц), 1,38-1,48 (1H, м), 1,59-2,37 (11H, м), 2,48 (3H, с), 2,97-3,03 (1H, м), 3,17-3,23 (1H, м), 4,07-4,11 (2H, м), 7,04 (2H, д, J=9,2Гц), 7,14 (2H, д, J=9,2Гц), 7,57-7,58 (2H, м), 8,05 (1H, с).

Приклад 141

2-етил-3-(4-{3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксі}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи антранілову кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-{3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксі}анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,12 (3H, д, J=6,0Гц), 1,22 (3H, т, J=7,2Гц), 1,40-1,50 (1H, м), 1,60-2,37 (8H, м), 2,47 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,97-3,04 (1H, м), 3,18-3,23 (1H, м), 4,07-4,11 (2H, м), 7,05 (2H, д, J=9,2Гц), 7,15 (2H, д, J=9,2Гц), 7,45 (1H, т, J=7,6Гц), 7,71 (1H, д, J=7,6Гц), 7,76 (1H, т, J=7,6Гц), 8,27 (1H, д, J=7,6Гц).

Приклад 142

6-хлор-2-етил-3-(4-{3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксі}феніл)піридо[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-{3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксі}анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,11 (3H, д, J=6,0Гц), 1,23 (3H, т, J=7,2Гц), 1,40-1,50 (1H, м), 1,60-2,37 (8H, м), 2,46 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,97-3,04 (1H, м), 3,18-3,23 (1H, м), 4,08-4,11 (2H, м), 7,06 (2H, д, J=9,2Гц), 7,12 (2H, д, J=9,2Гц), 8,06 (1H, д, J=0,8Гц), 8,94 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 143

6-метокси-2-метил-3-[4-(3-піролідин-1-ілпропоксі)феніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-5-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-піролідин-1-ілпропоксі)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,79-1,83 (4H, м), 2,03-2,09 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,52-2,58 (4H, м), 2,66 (2H, т, J=7,2Гц), 3,91 (3H, с), 4,10 (2H, т, J=6,4Гц), 7,05 (2H, д, J=9,2Гц), 7,14 (2H, д, J=9,2Гц), 7,36 (1H, дд, J=2,8, 8,8Гц), 7,61 (1H, д, J=8,8Гц), 7,63 (1H, д, J=3,2Гц).

Приклад 144

6-метокси-2-метил-3-(4-{3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксі}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 102-106°C) за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-5-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропоксі}анілін як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,12 (3H, д, J=6,0Гц), 1,38-1,48 (1H, м), 1,59-2,37 (11H, м), 2,97-3,03 (1H, м), 3,17-3,23 (1H, м), 3,91 (3H, с), 4,08-4,11 (2H, м), 7,05 (2H, д, J=9,2Гц), 7,15 (2H, д, J=9,2Гц), J=7,35 (1H, дд, J=2,8, 8,8Гц), 7,61 (1H, д, J=9,2Гц), 7,63 (1H, д, J=3,2Гц).

Приклад 145

2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропоксі}феніл)-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропан-1-олу

(3S)-3-метилпіперидин(S)-(+)-манделат (19,9г, 79,1ммоль), 3-бром-1-пропанол (10г, 71,9ммоль) і карбонат калію (14,9г, 108ммоль) змішували в тетрагідрофурані (200мл) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 30 годин. Нерозчинні речовини відфільтровували, фільтрат концентрували і до залишку додавали етилацетат і гексан. Нерозчинні речовини, що утворилися, відфільтровували, фільтрат концентрували і цільову сполуку (9,6г, 85%) одержували у вигляді безбарвної маслянистої речовини дистиляцією при зниженому тиску. (3S)-3-Метилпіперидин (S)-(+)-манделат одержували способом, описаним в літературі [J. Org. Chem., 1987, Vol.52, p.5466].

(2) Одержання 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропоксі}анілінмонотозилату

4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропоксі}анілін одержували у вигляді маслянистої речовини ясно-коричневого кольору за способом прикладу 18, використовуючи 4-нітрофенол і 3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропан-1-ол як вихідні речовини. Одержану маслянисту речовину розчиняли в етилацетаті, додавали 1 екв. розчину моногідрату п-толуолсульфонової кислоти в метанолі і цільову сполуку одержували у вигляді твердої речовини ясно-персикового кольору відфільтровуванням утвореної твердої речовини.

(3) Одержання 2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропоксі}феніл)-4(3H)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропоксі}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,87-0,89 (4H, м), 1,56-1,76 (5H, м), 1,84-1,91 (1H, м), 2,02-2,06 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,53 (2H, т, J=7,2Гц), 2,85-2,93 (2H, м), 4,07 (2H, т, J=6,3Гц), 7,04 (2H, д, J=9,0Гц), 7,15 (2H, д, J=9,0Гц), 7,46 (1H, т, J=7,6Гц), 7,67 (1H, д, J=7,6Гц), 7,76 (1H, т, J=7,6Гц), 8,27 (1H, д, J=7,6Гц).

Дані ЯМР для 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропоксі}анілінмонотозилату, що використовується для одержання сполуки даного прикладу, представлені нижче.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃/CD₃OD=10/1, δ м.ч.): 0,95-1,10 (4H, м), 1,87-1,92 (2H, м), 2,02-2,32 (7H, м), 2,36 (3H, с), 2,51-2,58 (1H, м), 3,22-3,26 (2H, м), 3,52-3,56 (1H, м), 3,66-3,69 (1H, м), 3,95 (2H, т, J=5,6Гц), 6,64-6,70 (4H, м), 7,19 (2H, д, J=8,3Гц), 7,76 (2H, д, J=8,3Гц).

Приклад 146

5-бром-2-метил-3-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-4(3Н)-хіназолінон

(1) Одержання 2-аміно-6-бромбензойної кислоти

Цільову сполуку одержували відновленням 2-бром-6-нітробензойної кислоти залізом в суміші розчинників метанолу і водного розчину хлориду амонію. 2-Бром-6-нітробензойну кислоту одержували способом, описаним в літературі [J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1991, p.1565], використовуючи 2-бром-6-нітротолуол як вихідну речовину.

(2) Одержання 5-бром-2-метил-3-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-4(3Н)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-бромбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-піролідин-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-1,84 (4Н, м), 2,03-2,09 (2Н, м), 2,23 (3Н, с), 2,60-2,56 (4Н, м), 2,68 (2Н, т, J=7,6Гц), 4,08 (2Н, т, J=6,3Гц), 7,04 (2Н, д, J=9,3Гц), 7,14 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,51 (1Н, т, J=8,0Гц), 7,62 (1Н, дд, J=8,3, 1,5Гц), 7,70 (1Н, дд, J=7,8, 1,5Гц).

Приклад 147

5-фтор-2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,83-0,91 (4Н, м), 1,54-1,73 (5Н, м), 1,83-1,89 (1Н, м), 1,98-2,05 (2Н, м), 2,24 (3Н, с), 2,50 (2Н, т, J=7,3Гц), 2,83-2,90 (2Н, м), 4,07 (2Н, т, J=6,3Гц), 7,04 (2Н, д, J=9,3Гц), 7,07-7,12 (1Н, м), 7,13 (2Н, д, J=9,3Гц), 7,46 (1Н, д, J=8,3Гц), 7,70-7,65 (1Н, м).

Приклад 148

2-етил-5-фтор-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-фторбензойну кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,85-0,90 (4Н, м), 1,21 (3Н, т, J=7,3Гц), 1,54-1,73 (5Н, м), 1,83-1,90 (1Н, м), 1,99-2,05 (2Н, м), 2,44 (2Н, кв, J=7,5Гц), 2,50 (2Н, т, J=7,3Гц), 2,83-2,91 (2Н, м), 4,07 (2Н, т, J=6,3Гц), 7,02-7,14 (5Н, м), 7,50 (1Н, д, J=8,3Гц), 7,70-7,64 (1Н, м).

Приклад 149

6-фтор-2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 5-аміно-2-фторізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини. 5-Аміно-2-фторізонікотинову кислоту одержували способом, описаним в літературі [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1996, p.2221].

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,83-0,93 (4Н, м), 1,61-1,75 (5Н, м), 1,86-1,92 (1Н, м), 2,01-2,08 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 2,53 (2Н, т, J=7,3Гц), 2,94-2,85 (2Н, м), 4,08 (2Н, т, J=6,3Гц), 7,06 (2Н, д, J=9,3Гц), 7,14 (2Н, д, J=9,3Гц), 7,65 (1Н, д, J=3,9Гц), 8,77 (1Н, с).

Приклад 150

2-етил-6-фтор-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 5-аміно-2-фторізонікотинову кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,83-0,92 (4Н, м), 1,23 (3Н, т, J=7,3Гц), 1,84-1,90 (5Н, м), 1,84-1,90 (1Н, м), 2,00-2,07 (2Н, м), 2,44-2,53 (4Н, м), 2,83-2,91 (2Н, м), 4,08 (2Н, т, J=6,3Гц), 7,06 (2Н, д, J=9,3Гц), 7,13 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,65 (1Н, д, J=3,9Гц), 8,80 (1Н, с).

Приклад 151

6-хлор-2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,83-0,92 (4Н, м), 1,23 (3Н, т, J=7,3Гц), 1,58-1,74 (5Н, м), 1,84-1,90 (1Н, м), 2,00-2,07 (2Н, м), 2,44-2,53 (4Н, м), 2,91-2,84 (2Н, м), 4,08 (2Н, т, J=6,3Гц), 7,06 (2Н, д, J=9,3Гц), 7,13 (2Н, д, J=9,3Гц), 7,65 (1Н, д, J=3,9Гц), 8,80 (1Н, с).

Приклад 152

6-хлор-2-етил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,83-0,93 (4Н, м), 1,23 (3Н, т, J=7,3Гц), 1,58-1,74 (5Н, м), 1,86-1,92 (1Н, м), 2,01-2,07 (2Н, м), 2,47 (2Н, кв, J=7,3Гц), 2,52 (2Н, т, J=7,6Гц), 2,92-2,85 (2Н, м), 4,08 (2Н, т, J=6,3Гц), 7,06 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 8,06 (1Н, д, J=1,0Гц), 8,94 (1Н, д, J=1,0Гц).

Приклад 153

Моногідрохлорид 2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[2,3-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 255-262°C) за способом прикладу 18, використовуючи 2-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини, і обробкою 1екв. основи (4н етил ацетатний розчин), з подальшою перекристалізацією (етанол/етилацетат).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃/CD₃OD=10/1, δ м.ч.): 1,01 (3Н, д, J=6,3Гц), 1,05-1,15 (1Н, м), 1,90-1,99 (2Н, м), 2,25-2,51 (8Н, м), 2,57-2,64 (1Н, м), 3,21-3,25 (2Н, м), 3,51-3,54 (1Н, м), 3,63-3,67 (1Н, м), 4,18 (2Н, т, J=5,6Гц), 7,06 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,19 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,51 (1Н, дд, J=7,8, 4,9Гц), 8,66 (1Н, дд, J=7,8, 2,0Гц),

9,03 (1H, дд, J=4,9, 2,0Гц).

Приклад 154

Моногідрохлорид 2-етил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 245-252°C) за способом прикладу 18, використовуючи 2-амінонікотинову кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини, і обробкою 1екв. основи (4н етилацетатний розчин), з подальшою перекристалізацією (етанол/етилацетат).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃/CD₃OD=10/1, δ м.ч.): 0,99 (3H, д, J=6,3Гц), 1,07-1,14 (1H, м), 1,31 (3H, т, J=7,3Гц), 1,88-1,99 (2H, м), 2,22-2,30 (1H, м), 2,38-2,58 (7H, м), 3,16-3,22 (2H, м), 3,47-3,52 (1H, м), 3,60-3,64 (1H, м), 4,17 (2H, т, J=5,4Гц), 7,04 (2H, д, J=8,8Гц), 7,17 (2H, д, J=8,8Гц), 7,43 (1H, дд, J=7,8, 4,1Гц), 8,60 (1H, дд, J=7,8, 2,0Гц), 9,00 (1H, дд, J=4,1, 2,0Гц).

Приклад 155

2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он монотозилат

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору (т. пл.: 185-188°C) за способом прикладу 18, використовуючи 4-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини, і обробкою 1екв. п-толуолсульфонової кислоти, з подальшою перекристалізацією (етанол/етилацетат).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃/CD₃OD=10/1, δ м.ч.): 0,99 (3H, д, J=6,8Гц), 1,04-1,12 (1H, м), 1,90-1,94 (2H, м), 2,06-2,21 (2H, м), 2,28-2,44 (10H, м), 3,27-3,32 (2H, м), 3,56-3,60 (1H, м), 3,70-3,74 (1H, м), 4,15 (2H, т, J=5,6Гц), 7,04-7,07 (2H, м), 7,15-7,18 (2H, м), 7,21 (2H, д, J=7,8Гц), 7,59 (1H, д, J=5,9Гц), 7,77 (2H, д, J=8,3Гц), 8,85 (1H, д, J=5,9Гц), 9,45 (1H, с).

Приклад 156

Гідрохлорид 2-етил-5-метокси-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінону
Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,99 (3H, д, J=6,8Гц), 1,04-1,15 (1H, м), 1,33 (3H, т, J=7,3Гц), 1,88-1,98 (2H, м), 2,22-2,31 (1H, м), 2,34-2,43 (1H, м), 2,47-2,61 (4H, м), 2,98-3,05 (2H, м), 3,16-3,22 (2H, м), 3,50 (1H, д, J=10,2Гц), 3,63 (1H, д, J=11,2Гц), 3,99 (3H, с), 4,19 (2H, т, J=5,1Гц), 7,04-7,07 (3H, м), 7,18 (2H, д, J=8,3Гц), 7,82 (1H, т, J=8,3Гц), 7,98 (1H, д, J=8,3Гц).

Приклад 157

2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он
Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 6-хлор-2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-e]піримідин-4(3H)-ону, синтезованого в прикладі 151, використовуючи як каталізатор паладій на активованому вугіллі, в присутності триетиламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,85-0,93 (4H, м), 1,58-1,75 (5H, м), 1,86-1,93 (1H, м), 2,01-2,08 (2H, т), 2,30 (3H, с), 2,53 (2H, т, J=7,6Гц), 2,93-2,86 (2H, м), 4,08 (2H, т, J=6,3Гц), 7,06 (2H, д, J=8,8Гц), 7,14 (2H, д, J=8,8Гц), 8,03 (1H, д, J=5,9Гц), 8,68 (1H, д, J=5,4Гц), 9,12 (1H, с).

Приклад 158

2-етил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он
Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 6-хлор-2-етил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону, синтезованого в прикладі 152, використовуючи як каталізатор паладій на активованому вугіллі, в присутності триетиламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,83-0,92 (4H, м), 1,24 (3H, т, J=7,3Гц), 1,56-1,76 (5H, м), 1,85-1,92 (1H, м), 2,01-2,07 (2H, м), 2,46-2,54 (4H, м), 2,85-2,92 (2H, м), 4,08 (2H, т, J=6,3Гц), 7,06 (2H, д, J=9,3Гц), 7,13 (2H, д, J=8,8Гц), 8,03 (1H, д, J=4,9Гц), 8,67 (1H, д, J=4,9Гц), 9,16 (1H, с).

Приклад 159

Гідрохлорид 8-фтор-2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінону
Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-3-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃/CD₃OD=10/1, δ м.ч.): 0,99 (3H, д, J=6,8Гц), 1,05-1,14 (1H, м), 1,88-1,98 (2H, м), 2,17-2,31 (3H, м), 2,39 (3H, с), 2,45-2,61 (3H, м), 3,17-3,22 (2H, м), 3,50 (1H, д, J=11,7Гц), 3,63 (1H, д, J=10,7Гц), 4,17 (2H, т, J=5,4Гц), 7,04 (2H, д, J=8,3Гц), 7,19 (2H, д, J=8,3Гц), 7,41-7,46 (1H, м), 7,50-7,55 (1H, м), 8,05 (1H, д, J=7,8Гц).

Приклад 160

Гідрохлорид 8-фтор-2-метил-3-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінону
Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-3-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-піролідин-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃/CD₃OD=10/1, δ м.ч.): 2,09-2,18 (2H, м), 2,21-2,29 (2H, м), 2,39-2,47 (5H, м), 2,86-2,95 (2H, м), 3,37-3,32 (2H, м), 3,83-3,89 (2H, м), 4,18 (2H, т, J=5,4Гц), 7,07 (2H, д, J=8,3Гц), 7,22 (2H, д, J=8,8Гц), 7,46-7,52 (1H, м), 7,57 (1H, т, J=9,0Гц), 8,06 (1H, д, J=8,3Гц).

Приклад 161

6-(2-фторетокси)-2-метил-3-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон
Вказану в заголовку сполуку одержували деметилюванням і алкілюванням 6-метокси-2-метил-3-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінону і 2-фторетилтозилату як вихідних речовин, за способом прикладу 192. Використовували 6-метокси-2-метил-3-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон, який синтезували в прикладі 36.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,48 (2H, м), 1,58-1,63 (4H, м), 2,00-2,05 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,39-2,45 (4H, м), 2,51 (2H, т, J=7,2Гц), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 4,27-4,29 (1H, м), 4,34-4,36 (1H, м), 4,73-4,75 (1H, м),

4,84-4,87 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=9,2Гц), 7,15 (2H, д, J=9,2Гц), 7,41 (1H, дд, J=2,8, 8,8Гц), 7,61-3,64 (2H, м).

Приклад 162

6-(2-фторетокси)-2-метил-3-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували деметилюванням і алкілюванням 6-метокси-2-метил-3-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінону, синтезованого в прикладі 143, за способом прикладу 192.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,81-1,84 (4H, м), 2,03-2,12 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,57-2,63 (4H, м), 2,70 (2H, т, J=7,2Гц), 4,10 (2H, т, J=6,4Гц), 4,27-4,29 (1H, м), 4,34-4,36 (1H, м), 4,73-4,75 (1H, м), 4,85-4,87 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=9,2Гц), 7,14 (2H, д, J=9,2Гц), 7,41 (1H, дд, J=2,8, 8,8Гц), 7,61-7,64 (2H, м).

Приклад 163

5-метокси-2-метил-3-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-піролідин-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-1,85 (4H, м), 2,03-2,10 (2H, м), 2,21 (3H, с), 2,55-2,61 (4H, м), 2,66-2,70 (2H, м), 3,95 (3H, с), 4,08 (2H, т, J=6,1Гц), 6,87 (1H, д, J=8,3Гц), 7,01 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=9,3Гц), 7,23 (1H, д, J=8,3Гц), 7,65 (1H, т, J=8,3Гц).

Приклад 164

5-метокси-2-метил-3-[4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 144-146°C) за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір/н-гептан).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,85-0,90 (4H, м), 1,58-1,74 (5H, м), 1,83-1,91 (1H, м), 1,98-2,06 (2H, м), 2,21 (3H, с), 2,49-2,54 (2H, м), 2,84-2,92 (3H, м), 3,95 (3H, с), 4,06 (2H, т, J=7,0Гц), 6,87 (1H, д, J=8,3Гц), 7,01 (2H, д, J=8,8Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,23 (1H, д, J=8,3Гц), 7,65 (1H, т, J=8,3Гц).

Приклад 165

6-метокси-2-метил-3-[4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл]-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 6-метокси-2-метил-4H-3,1-бензоксазин-4-ону

Цільову сполуку одержували за способом прикладу 1(1), використовуючи 2-аміно-5-метоксибензойну кислоту і оцтовий ангідрид як вихідні речовини.

(2) Одержання 6-метокси-2-метил-3-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінону

6-метокси-2-метил-4H-3,1-бензоксазон-4-он (80мг, 0,42ммоль) і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат (176мг, 0,42ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (2мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Оцтову кислоту відганяли при зниженому тиску, додавали етилацетат і 1н водний розчин гідроксиду натрію, суміш екстрагували етилацетатом і сушили безводним сульфатом натрію. Після очищення колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=20/1) в результаті перекристалізації одержували вказану в заголовку сполуку (110мг, 62%) у вигляді безбарвних кристалів (етилацетат/діетиловий ефір).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,84-0,91 (4H, м), 1,57-1,75 (5H, м), 1,85-1,93 (1H, м), 2,01-2,08 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,51-2,56 (2H, м), 2,85-2,94 (2H, м), 3,91 (3H, с), 4,08 (2H, т, J=6,3Гц), 7,04 (2H, д, J=8,8Гц), 7,15 (2H, д, J=9,3Гц), 7,36 (1H, дд, J=9,0, 3,2Гц), 7,61 (1H, д, J=8,8Гц), 7,63 (1H, д, J=2,9Гц).

Приклад 166

6-(дифторметокси)-2-метил-3-[4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 253, використовуючи 3-[4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл]-4(3H)-хіназолінон, синтезований в прикладі 165, і хлордифторацетат натрію як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,84-0,92 (4H, м), 1,54-1,74 (5H, м), 1,84-1,90 (1H, м), 1,99-2,06 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,51 (2H, т, J=7,3Гц), 2,92-2,84 (2H, м), 4,07 (2H, т, J=6,3Гц), 6,61 (1H, т, J=73,4Гц), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,14 (2H, д, J=8,8Гц), 7,53 (1H, дд, J=8,8, 2,9Гц), 7,69 (1H, д, J=8,8Гц), 7,94 (1H, д, J=4Гц).

Приклад 167

5-(дифторметокси)-2-метил-3-[4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 253, використовуючи 5-метокси-2-метил-3-[4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл]-4(3H)-хіназолінон і хлордифторацетат натрію як вихідні речовини. Використовували 5-метокси-2-метил-3-[4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл]-4(3H)-хіназолінон, який синтезували в прикладі 164.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,83-0,92 (4H, м), 1,54-1,73 (5H, м), 1,83-1,90 (1H, м), 1,99-2,06 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,50 (2H, т, J=7,6Гц), 2,84-2,91 (2H, м), 4,06 (2H, т, J=6,3Гц), 6,67 (1H, т, J=75,9Гц), 7,04 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=9,3Гц), 7,24 (1H, д, J=7,3Гц), 7,58 (1H, дд, J=8,3, 1,0Гц), 7,71 (1H, т, J=8,3Гц).

Приклад 168

7-метокси-2-метил-3-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-4-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-піролідин-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини. 2-Аміно-4-метоксибензойну кислоту одержували способом, описаним в літературі [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1997, p.3261].

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,79-1,82 (4H, м), 2,01-2,08 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,53-2,56 (4H, м), 2,65 (2H, т, J=7,6Гц), 3,93 (3H, с), 4,09 (2H, т, J=6,3Гц), 7,06-7,01 (4H, м), 7,14 (2H, д, J=8,8Гц), 8,16 (1H, д, J=8,8Гц).

Приклад 169

7-метокси-2-метил-3-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-4-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і моногідрохлорид 4-(3-піперидин-1-ілпропокси)аніліну як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,43-1,48 (2H, м), 1,58-1,64 (4H, м), 1,98-2,05 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,39-

2,46 (4H, м), 2,51 (2H, т, J=7,6Гц), 3,93 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,3Гц), 7,07-7,04 (4H, м), 7,14 (2H, д, J=8,8Гц), 8,16 (1H, д, J=8,8Гц).

Приклад 170

7-метокси-2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору (т. пл.: 94-96°С) за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-4-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,83-0,92 (4H, м), 1,54-1,73 (5H, м), 1,83-1,89 (1H, м), 1,98-2,06 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,50 (2H, т, J=7,6Гц), 2,83-2,91 (2H, м), 3,93 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,3Гц), 7,06-7,01 (4H, м), 7,14 (2H, д, J=8,8Гц), 8,16 (1H, д, J=8,8Гц).

Приклад 171

5-метокси-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}анілінмонотозилату

4-{3-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}анілін одержували у вигляді маслянистої речовини ясно-коричневого кольору за способом прикладу 138, використовуючи гідробромід (2R)-2-метилпіролідину, 3-бромпропанол і 4-нітрофенол як вихідні речовини. Одержану маслянисту речовину розчиняли в етилацетаті, додавали 1екв. розчину моногідрату п-толуолсульфонової кислоти в метанолі і цільову сполуку одержували у вигляді безбарвної твердої речовини відфільтровуванням утвореної твердої речовини. Гідробромід (2R)-2-метилпіролідину одержували способом, описаним в літературі [J. Org. Chem., 1989, Vol.54, p.209], використовуючи L-пролінол як вихідну речовину.

(2) Одержання 5-метокси-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,11 (3H, д, J=5,9Гц), 1,38-1,48 (1H, м), 1,59-1,82 (2H, м), 1,89-2,33 (9H, м), 2,97-3,03 (1H, м), 3,17-3,22 (1H, м), 3,95 (3H, с), 4,05-4,10 (2H, м), 6,87 (1H, д, J=8,3Гц), 7,02 (2H, д, J=9,3Гц), 7,11 (2H, д, J=9,3Гц), 7,24 (1H, д, J=8,3Гц), 7,65 (1H, т, J=8,0Гц).

Дані ЯМР для 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}анілінмонотозилату, що використовується для одержання сполуки даного прикладу, представлені нижче.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃/CD₃OD=5/1, δ м.ч.): 1,54 (3H, д, J=5,4Гц), 1,89-2,06 (2H, м), 2,18-2,43 (6H, м), 2,61 (4H, ушир.с), 2,90-3,08 (1H, м), 3,21-3,26 (1H, м), 3,44-3,52 (1H, м), 3,91-4,02 (3H, м), 6,67-6,72 (4H, м), 7,19 (2H, д, J=8,3Гц), 7,75 (2H, д, J=8,3Гц).

Приклад 172

6-метокси-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 106-108°С) за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-5-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,11 (3H, д, J=5,9Гц), 1,39-1,48 (1H, м), 1,59-1,83 (2H, м), 1,89-2,07 (3H, м), 2,10-2,34 (6H, м), 2,97-3,04 (1H, м), 3,17-3,22 (1H, м), 3,91 (3H, с), 4,07-4,12 (2H, м), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,15 (2H, д, J=8,8Гц), 7,36 (1H, дд, J=8,8, 2,9Гц), 7,61 (1H, д, J=8,8Гц), 7,63 (1H, д, J=2,9Гц).

Приклад 173

7-метокси-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-4-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,11 (3H, д, J=6,3Гц), 1,39-1,48 (1H, м), 1,58-1,83 (2H, м), 1,89-2,07 (3H, м), 2,10-2,51 (6H, м), 2,97-3,04 (1H, м), 3,17-3,22 (1H, м), 3,93 (3H, с), 4,10-4,06 (2H, м), 7,01-7,06 (4H, м), 7,15 (2H, д, J=8,8Гц), 8,16 (1H, д, J=8,8Гц).

Приклад 174

3-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл]-2,6-диметил-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 4-(3-азепан-1-ілпропокси)аніліну

Цільову сполуку одержували за способом прикладу 138, використовуючи азебан, 3-бромпропанол і 4-нітрофенол як вихідні речовини.

(2) Одержання 3-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл]-2,6-диметил-4(3H)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-5-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-азепан-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,62-1,64 (8H, м), 1,96-2,02 (2H, м), 2,24 (3H, т, J=11,7Гц), 2,48 (3H, т, J=11,7Гц), 2,68 (6H, т, J=7,3Гц), 4,07-4,09 (2H, м), 7,04 (2H, дт, J=6,0, 3,6Гц), 7,14 (2H, дт, J=12,2, 6,1Гц), 7,57 (2H, д, J=1,0Гц), 8,05 (1H, с).

Приклад 175

3-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл]-5-фтор-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-6-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-азепан-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,61-1,63 (8H, м), 1,95-2,02 (2H, м), 2,22 (3H, т, J=10,0Гц), 2,67-2,68 (6H, м), 4,08 (2H, т, J=6,3Гц), 7,03-7,15 (5H, м), 7,46 (1H, д, J=8,3Гц), 7,68 (1H, тд, J=8,3, 5,4Гц).

Приклад 176

3-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл]-7-фтор-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-4-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-азепан-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,62-1,65 (8H, м), 1,95-2,02 (2H, м), 2,23 (3H, т, J=14,6Гц), 2,67-2,68 (6H, м), 4,08 (2H, т, J=6,3Гц), 7,04-7,06 (2H, м), 7,12-7,20 (3H, м), 7,31 (1H, дд, J=9,8, 2,4Гц), 8,28 (1H, дд, J=8,8, 5,9Гц).

Приклад 177

3-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл]-5-метокси-2-метил-4(3H)-хіназоліон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-азепан-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63-1,66 (8H, м), 1,96-2,03 (2H, м), 2,20 (3H, с), 2,68 (6H, д, J=6,8Гц), 3,96 (3H, с), 4,08 (2H, т, J=6,3Гц), 6,88 (1H, д, J=7,8Гц), 7,01-7,04 (2H, м), 7,10-7,13 (2H, м), 7,24 (1H, д, J=4,1Гц), 7,65 (1H, т, J=8,0Гц).

Приклад 178

3-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл]-6-метокси-2-метил-4(3H)-хіназоліон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-5-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-азепан-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,62-1,66 (8H, м), 1,96-2,03 (2H, м), 2,20 (3H, с), 2,68-2,70 (6H, м), 3,91 (3H, с), 4,09 (2H, т, J=6,3Гц), 7,05 (2H, тд, J=6,0, 3,6Гц), 7,13-7,16 (2H, м), 7,36 (1H, дд, J=9,0, 3,2Гц), 7,60 (1H, с), 7,63 (1H, т, J=3,4Гц)

Приклад 179

2,7-диметил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназоліон

Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді білих кристалів за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(3S)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини, і обробкою з використанням 1екв. розчину 4н хлористоводневої кислоти в етилацетаті, з подальшою перекристалізацією (з етанолу/етилацетату).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃/CD₃OD=10/1, δ м.ч.): 1,01 (3H, д, J=6,3Гц), 1,07-1,12 (1H, м), 1,90-1,99 (2H, м), 2,25-2,52 (11H, м), 2,56-2,63 (1H, м), 3,20-3,24 (2H, м), 3,51-3,54 (1H, м), 3,63-3,67 (1H, м), 4,15-4,18 (2H, м), 7,04 (2H, д, J=8,3Гц), 7,18 (2H, д, J=8,3Гц), 7,60-7,64 (2H, м), 8,04 (1H, с).

Приклад 180

3-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 4-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-азепан-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63 (4H, ушир.с), 1,72 (4H, ушир.с), 2,06-2,08 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,76 (6H, ушир.с), 4,10 (2H, т, J=6,3Гц), 7,05-7,08 (2H, м), 7,13-7,16 (2H, м), 7,49 (1H, д, J=2,9Гц), 8,85 (1H, д, J=5,9Гц), 9,47 (1H, с).

Приклад 181

2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназоліон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,14 (3H, д, J=5,9Гц), 1,43-1,55 (1H, м), 1,69-1,85 (2H, м), 1,93-2,54 (9H, м), 2,99-3,07 (1H, м), 3,21-3,26 (1H, м), 4,06-4,11 (2H, м), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,15 (2H, д, J=8,8Гц), 7,46 (1H, т, J=7,6Гц), 7,67 (1H, д, J=7,8Гц), 7,78-7,74 (1H, м), 8,27 (1H, дд, J=8,0, 1,2Гц).

Приклад 182

2,5-диметил-3-[2-метокси-4-{3-(1-піперидиніл)пропокси}феніл]-4(3H)-хіназоліон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метоксифенол і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піперидину як вихідні речовини. 4-Аміно-3-метоксифенол одержували способом, описаним в літературі [J. Med. Chem., 1995, Vol.38, p.2748].

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,48 (2H, м), 1,58-1,64 (4H, м), 1,97-2,04 (2H, м), 2,19 (3H, с), 2,39-2,44 (4H, м), 2,50 (2H, т, J=7,2Гц), 2,82 (3H, с), 3,77 (3H, с), 4,06 (2H, т, J=6,4Гц), 6,59-6,62 (2H, м), 7,08 (1H, д, J=8,8Гц), 7,19 (1H, д, J=8,0Гц), 7,49 (1H, д, J=8,0Гц), 7,58 (1H, т, J=8,0Гц).

Приклад 183

2,5-диметил-3-[2-метокси-4-{3-піролідін-1-ілпропокси}феніл]-4(3H)-хіназоліон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метоксифенол і гідробромід 1-(3-бромфеніл)піролідину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-1,83 (4H, м), 2,01-2,07 (2H, м), 2,19 (3H, с), 2,54-2,58 (4H, м), 2,66 (2H, т, J=7,2Гц), 2,82 (3H, с), 3,77 (3H, с), 4,08 (2H, т, J=6,4Гц), 6,59-6,62 (2H, м), 7,08 (1H, д, J=8,8Гц), 7,19 (1H, д, J=8,0Гц), 7,49 (1H, д, J=8,0Гц), 7,58 (1H, т, J=8,0Гц).

Приклад 184

6-хлор-3-[2-метокси-4-{3-піперидин-1-ілпропокси}феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метоксифенол і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піперидину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,48 (2H, м), 1,58-1,64 (4H, м), 2,00-2,05 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,40-2,45 (4H, м), 2,51 (2H, т, J=7,2Гц), 3,77 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 6,61-6,64 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=9,2Гц), 8,06 (1H, д, J=0,8Гц), 8,90 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 185

6-хлор-3-[2-метокси-4-{3-піролідін-1-ілпропокси}феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метоксифенол і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піролідину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-1,84 (4H, м), 2,02-2,09 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,55-2,60 (4H, м), 2,68 (2H, т, J=7,2Гц), 3,77 (3H, с), 4,10 (2H, т, J=6,4Гц), 6,61-6,64 (2H, м), 7,06 (1H, д, J=9,2Гц), 8,06 (1H, д,

J=0,8Гц), 8,89 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 186

6-фтор-3-[2-метокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи 5-аміно-2-фторізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метоксифенол і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піперидину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,51 (2H, м), 1,58-1,64 (4H, м), 1,98-2,06 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,40-2,45 (4H, м), 2,51 (2H, т, J=7,2Гц), 3,78 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 6,61-6,64 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=9,2Гц), 7,64-7,65 (1H, м), 8,76 (1H, с).

Приклад 187

6-фтор-3-[2-метокси-4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи 5-аміно-2-фторізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метоксифенол і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піролідину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-1,84 (4H, м), 2,02-2,09 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,55-2,60 (4H, м), 2,67 (2H, т, J=7,2Гц), 3,77 (3H, с), 4,10 (2H, т, J=6,4Гц), 6,61-6,64 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=9,2Гц), 7,64-7,66 (1H, м), 8,76 (1H, с).

Приклад 188

3-[2-метокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 6-хлор-3-[2-метокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону, синтезованого в прикладі 184, використовуючи як каталізатор паладій на активованому вугіллі, в присутності триетиламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,48 (2H, м), 1,58-1,63 (4H, м), 1,98-2,06 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,40-2,45 (4H, м), 2,51 (2H, т, J=7,2Гц), 3,77 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 6,61-6,64 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=9,2Гц), 8,03 (1H, дд, J=0,8, 5,2Гц), 8,66 (1H, д, J=5,2Гц), 9,12 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 189

3-[2-метокси-4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 6-хлор-3-[2-метокси-4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону, синтезованого в прикладі 185, використовуючи як каталізатор паладій на активованому вугіллі, в присутності триетиламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,82-1,86 (4H, м), 2,04-2,11 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,59-2,63 (4H, м), 2,70 (2H, т, J=7,2Гц), 3,77 (3H, с), 4,10 (2H, т, J=6,4Гц), 6,61-6,64 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=9,2Гц), 8,03 (1H, дд, J=0,8, 5,2Гц), 8,66 (1H, д, J=5,2Гц), 9,12 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 190

3-[2-метокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи 4-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метоксифенол і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піперидину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,48 (2H, м), 1,58-1,63 (4H, м), 1,98-2,06 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,40-2,45 (4H, м), 2,50 (2H, т, J=7,2Гц), 3,78 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 6,61-6,64 (2H, м), 7,08 (1H, д, J=8,8Гц), 7,48 (1H, дд, J=0,8, 5,6Гц), 8,83 (1H, д, J=5,6Гц), 9,47 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 191

3-[3-бром-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метил-5-(трифторметил)-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 4-аміно-2-бромфенолу

Цільову сполуку одержували відновленням 2-бром-4-нітрофенолу залізом в змішаному розчині метанолу і водного розчину хлориду амонію. 2-Бром-4-нітрофенол одержували способом, описаним в літературі [J. Org. Chem., Vol.62, 1997, p.4504].

(2) Одержання 3-[3-бром-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метил-5-(трифторметил)-4(3H)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи 2-аміно-6-(трифторметил)бензойну кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-2-бромфенол і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піролідину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,81 (4H, м), 2,10 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,57 (4H, м), 2,70 (2H, м), 4,13 (2H, м), 7,05 (1H, д, J=8,8Гц), 7,17 (1H, д, J=8,8Гц), 7,46 (1H, с), 7,83 (1H, д, J=8,0Гц), 7,88 (2H, д, J=8,0Гц).

Приклад 192

6-хлор-3-[2-фторетокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

(1) Одержання 6-хлор-3-[2-гідрокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

6-хлор-3-[2-метокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, синтезований в прикладі 3-3 (143мг, 0,32ммоль), розчиняли в метиленхлориді (3мл), додавали трибромід бору (1М розчин в метиленхлориді, 3,2ммоль) на льодяній бані, перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин і при 40°C протягом 3 годин. Для заупинення реакції додавали насичену вуглекислою водою, суміш екстрагували етилацетатом і сушили безводним сульфатом натрію. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=20/1) і цільову сполуку (49мг, 35%) одержували у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,38-1,43 (2H, м), 1,52-1,59 (4H, м), 2,01-2,07 (2H, м), 2,32 (3H, с), 2,51-2,57 (4H, м), 2,64-2,80 (2H, м), 3,99 (2H, т, J=6,4Гц), 6,41-6,45 (2H, м), 6,99 (1H, д, J=8,4Гц), 8,05 (1H, д, J=0,8Гц), 8,90 (1H, д, J=0,8Гц).

(2) Одержання 6-хлор-3-[2-фторетокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

6-хлор-3-[2-гідрокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он (10мг), 2-фторетилтозилат (7,6мг) і карбонат калію (16мг) змішували в диметилформаміді (2мл) і перемішували при

80°C протягом 10 годин. Додавали дистильовану воду, суміш екстрагували етилацетатом і сушили безводним сульфатом натрію. Продукт очищали тонкошаровою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=10/1) і вказану в заголовку сполуку (8,5мг, 77%) одержували у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,48 (2H, м), 1,58-1,64 (4H, м), 1,98-2,05 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,40-2,45 (4H, м), 2,50 (2H, т, J=7,2Гц), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 4,10-4,36 (2H, м), 4,49-4,52 (1H, м), 4,61-4,64 (1H, м), 6,64 (1H, д, J=2,4Гц), 6,67 (1H, дд, J=2,4, 8,4Гц), 7,09 (1H, д, J=8,4Гц), 8,05 (1H, с), 8,90 (1H, с).

Приклад 193

2,5-диметил-3-[2-гідрокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон

2,5-диметил-3-[2-метокси-4-[3-піролідин-1-ілпропокси]феніл]-4(3H)-хіназолінон, синтезований в прикладі 182, деметилували, використовуючи спосіб прикладу 192(1), і одержували, таким чином, вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,38-1,45 (2H, м), 1,55-1,61 (4H, м), 1,97-2,04 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,43-2,52 (4H, м), 2,55-2,64 (2H, м), 2,80 (3H, с), 3,92-3,98 (2H, м), 6,44-6,48 (2H, м), 6,99 (1H, д, J=8,0Гц), 7,16 (1H, д, J=8,0Гц), 7,49 (1H, д, J=8,0Гц), 7,56 (1H, т, J=8,0Гц).

Приклад 194

2,5-диметил-3-[2-фторетокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 192(2) використовуючи 2,5-диметил-3-[2-гідрокси-4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон і 2-фторетилтозилат як вихідні речовини. Використовували 2,5-диметил-3-[2-гідрокси-4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-4(3H)-хіназолінон, який синтезували в прикладі 193.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,49 (2H, м), 1,59-1,65 (4H, м), 1,98-2,06 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,40-2,49 (4H, м), 2,52 (2H, т, J=7,2Гц), 2,82 (3H, с), 4,05 (2H, т, J=6,4Гц), 4,10-4,33 (2H, м), 4,50-4,54 (1H, м), 4,62-4,66 (1H, м), 6,62 (1H, д, J=2,4Гц), 6,65 (1H, дд, J=2,4, 8,4Гц), 7,10 (1H, д, J=8,4Гц), 7,20 (1H, д, J=8,0Гц), 7,51 (1H, д, J=8,0Гц), 7,58 (1H, т, J=8,0Гц).

Приклад 195

3-[2-фторетокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 6-хлор-3-[2-фторетокси-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-(3H)-ону, синтезованого в прикладі 192, використовуючи як каталізатор паладій на активованому вугіллі, в присутності триетиламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,49 (2H, м), 1,58-1,64 (4H, м), 1,98-2,06 (2H, м), 2,29 (3H, с), 2,40-2,47 (4H, м), 2,51 (2H, т, J=7,2Гц), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 4,10-4,36 (2H, м), 4,49-4,52 (1H, м), 4,61-4,64 (1H, м), 6,64 (1H, д, J=2,4Гц), 6,67 (1H, дд, J=2,4, 8,4Гц), 7,10 (1H, д, J=8,4Гц), 8,02 (1H, дд, J=0,8, 5,2Гц), 8,66 (1H, д, J=5,2Гц), 9,12 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 196

3-[2-фторетокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[4,3-d]піримідин-(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 192, використовуючи 3-[2-метокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он і 2-фторетилтозилат як вихідні речовини. Використовували 3-[2-метокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 190.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,49 (2H, м), 1,58-1,64 (4H, м), 2,01-2,05 (2H, м), 2,29 (3H, с), 2,41-2,47 (4H, м), 2,52 (2H, т, J=7,2Гц), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 4,10-4,38 (2H, м), 4,50-4,53 (1H, м), 4,62-4,64 (1H, м), 6,64 (1H, д, J=2,4Гц), 6,67 (1H, дд, J=2,4, 8,4Гц), 7,11 (1H, д, J=8,4Гц), 7,49 (1H, дд, J=0,8, 5,6Гц), 8,84 (1H, д, J=5,6Гц), 9,46 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 197

3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

(1) Одержання 6-хлор-3-(4-гідроксифеніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

Цільову сполуку одержували за способом прикладу 1(1) і -(2), використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-амінофенол як вихідні речовини.

(2) Одержання 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

6-хлор-3-(4-гідроксифеніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он (300мг, 1,04ммоль) розчиняли в безводному метанолі (15мл) в потоці азоту, додавали метоксид натрію (7ммоль) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 20 годин. Суміш залишали для охолодження, потім додавали оцтову кислоту і розчинник відганяли при зниженому тиску. До залишку додавали дистильовану воду, твердий осад відфільтровували і одержували, таким чином, вказану в заголовку сполуку (259мг, 88%) у вигляді твердої речовини кольору лаванди.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃/CD₃OD=5/1, δ м.ч.): 2,21 (3H, с), 3,99 (3H, с), 6,94 (2H, д, J=8,8Гц), J=7,01 (2H, д, J=8,8Гц), 7,40 (1H, с), 8,71 (1H, с).

Приклад 198

2-етил-3-(4-гідроксифеніл)-6-метоксипіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 197, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, пропіононий ангідрид, 4-амінофенол і метоксид натрію як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃/CD₃OD=5/1, δ м.ч.): 1,21 (3H, т, J=7,6Гц), 2,47 (2H, кв, J=7,6Гц), 4,03 (3H, с), 6,98 (2H, д, J=8,8Гц), 7,04 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, с), 8,79 (1H, с).

Приклад 199

6-метокси-2-метил-3-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 145-147°C) за способом прикладу 63, використовуючи 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піридину як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір). Використовували 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 197.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,43-1,49 (2H, м), 1,58-1,64 (4H, м), 2,00-2,06 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,40-

2,47 (4H, м), 2,52 (2H, т, J=7,2Гц), 4,03 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,4Гц), 7,05 (2H, д, J=9,2Гц), 7,13 (2H, д, J=9,2Гц), 7,45 (1H, д, J=0,8Гц), 8,75 (1H, д, J=0,8Гц).

Приклад 200

6-метокси-2-метил-3-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]піrido[3,4-d]-піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 123-126°C) за способом прикладу 63, використовуючи 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піролідину як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір). Використовували 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-e]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 197.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-1,84 (4H, м), 2,02-2,08 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,55-2,61 (4H, м), 2,68 (2H, т, J=7,2Гц), 4,03 (3H, с), 4,10 (2H, т, J=6,4Гц), 7,05 (2H, д, J=9,2Гц), 7,13 (2H, д, J=9,2Гц).

Приклад 201

2-етил-6-метокси-3-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи 2-етил-3-(4-гідроксифеніл)-6-метоксипіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піперидину як вихідні речовини. Використовували 2-етил-3-(4-гідроксифеніл)-6-метоксипіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 198.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,21 (3H, т, J=7,6Гц), 1,43-1,49 (2H, м), 1,58-1,64 (4H, м), 2,00-2,06 (2H, м), 2,40-2,58 (8H, м), 4,01-4,08 (5H, м), 7,05 (2H, д, J=9,2Гц), 7,13 (2H, д, J=9,2Гц), 7,45 (1H, с), 8,77 (1H, с).

Приклад 202

2-етил-6-метокси-3-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи 2-етил-3-(4-гідроксифеніл)-6-метоксипіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піролідину як вихідні речовини. Використовували 2-етил-3-(4-гідроксифеніл)-6-метоксипіrido[3,4-e]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 198.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,22 (3H, т, J=7,6Гц), 1,82-1,86 (4H, м), 2,04-2,11 (2H, м), J=2,44 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,58-2,63 (4H, м), 2,70 (2H, т, J=7,2Гц), 4,04 (3H, с), 4,10 (2H, т, J=6,4Гц), 7,13 (2H, д, J=9,2Гц), 7,45 (1H, с), 8,79 (1H, с).

Приклад 203

6-метокси-3-[2-метокси-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

(1) Одержання 3-(4-гідрокси-2-метоксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

Цільову сполуку одержували за способом прикладу 197, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метоксифенол і метоксид натрію як вихідні речовини.

(2) Одержання 6-метокси-3-[2-метокси-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи 3-(4-гідрокси-2-метоксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піролідину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-1,84 (4H, м), 2,02-2,07 (2H, м), 2,20 (3H, с), 2,55-2,60 (4H, м), 2,68 (2H, т, J=7,2Гц), 3,77 (3H, с), 4,02 (3H, с), 4,09 (2H, т, J=6,4Гц), 6,60-6,63 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=8,8Гц), 7,45 (1H, с), 8,75 (1H, с).

Приклад 204

6-бром-3-[2-фторетокси-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метил-4(3H)-хіназоліон

(1) Одержання 6-бром-3-[2-метокси-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метил-4(3H)-хіназоліону

Цільову сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи 2-аміно-5-бромбензойну кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метоксифенол і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піролідину як вихідні речовини.

(2) Одержання 6-бром-3-[2-фторетокси-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метил-4(3H)-хіназоліону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 192, використовуючи 6-бром-3-[2-метокси-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метил-4(3H)-хіназоліон і 2-фторетилтозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,82-1,86 (4H, м), 2,05-2,12 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,62-2,66 (4H, м), 2,72 (2H, т, J=7,2Гц), 4,10 (2H, т, J=6,4Гц), 4,12-4,34 (2H, м), 4,50 (1H, т, J=4,0Гц), 4,62 (1H, т, J=4,0Гц), 6,64-6,68 (2H, м), 7,09 (1H, д, J=8,8Гц), 7,55 (1H, д, J=8,4Гц), 7,82 (1H, дд, J=8,8, 2,4Гц), 8,37 (1H, д, J=2,4Гц).

Приклад 205

6-етоксикарбоніл-3-[2-фторетокси-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метил-4(3H)-хіназоліон

6-бром-3-[2-фторетокси-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метил-4(3H)-хіназоліон (37мг), ацетат паладію(II) (2мг), drpf (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен) (8,2мг) і триетиламін (22мг) змішували в етанолі (5мл) і атмосферу в системі замінювали на оксид вуглецю. Суміш потім кип'ятили із зворотним холодильником в атмосфері оксиду вуглецю протягом 2 днів. До рідкої реакційної суміші додавали етилацетат і твердий осад відфільтровувати. Фільтрат концентрували, очищали тонкошаровою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=10/1) і одержували, таким чином, вказану в заголовку сполуку (23мг, 63%) у вигляді твердої речовини ясно-сірого кольору. Використовували 6-бром-3-[2-фторетокси-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метил-4(3H)-хіназоліон, який синтезували в прикладі 204.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41 (3H, т, J=7,2Гц), 1,60-1,81 (4H, м), 2,17-2,21 (4H, м), 2,27 (3H, с), 2,43-2,50 (2H, м), 3,23-3,32 (2H, м), 4,13-4,38 (4H, м), 4,41 (2H, кв, J=7,2Гц), 4,50-4,53 (1H, м), 4,62-4,64 (1H, м), 6,65 (1H, дд, J=2,4, 8,8Гц), 6,70 (1H, д, J=2,4Гц), 7,13 (1H, д, J=8,8Гц), 7,71 (1H, д, J=8,8Гц), 8,38 (1H, дд, J=2,4, 8,8Гц), 8,93 (1H, д, J=2,4Гц).

Приклад 206

3-[2-фторетокси-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-6-метоксикарбоніл-2-метил-4(3H)-хіназоліон

6-етоксикарбоніл-3-[2-фторетокси-4-[3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]-2-метил-4(3H)-хіназоліон, синтезований в прикладі 205, обробляли метоксидом натрію в безводному метанолі і одержували, таким

чином, вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,82-1,88 (4H, м), 2,05-2,12 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,62-2,66 (4H, м), 2,72 (2H, т, J=7,3Гц), 3,95 (3H, с), 4,10 (2H, т, J=6,3Гц), 4,17-4,34 (2H, м), 4,50 (1H, т, J=4,1Гц), 4,62 (1H, J=4,1Гц), 6,65-6,68 (2H, м), 7,11 (1H, д, J=8,3Гц), 7,70 (1H, д, J=8,3Гц), 8,37 (1H, дд, J=8,5, 2,2Гц), 8,93 (1H, д, J=2,0Гц).

Приклад 207

3-{3-фтор-4-[3-піперидин-1-ілпропокси]феніл}-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-2-фторфенол і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піперидину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,43-1,48 (2H, м), 1,57-1,63 (4H, м), 2,02-2,09 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,39-2,45 (4H, м), 2,52 (2H, т, J=7,1Гц), 4,16 (2H, т, J=6,3Гц), 6,96-7,06 (2H, м), 7,13 (1H, т, J=8,8Гц), 7,49-7,45 (1H, м), 7,67 (1H, д, J=8,3Гц), 7,75-7,79 (1H, м), 8,27 (1H, дд, J=7,8, 1,5Гц).

Приклад 208

3-{2-фтор-4-[3-піперидин-1-ілпропокси]феніл}-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-фторфенол і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піперидину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,42-1,49 (2H, м), 1,58-1,63 (4H, м), 1,98-2,04 (2H, м), 2,29 (3H, с), 2,38-2,44 (4H, м), 2,49 (2H, т, J=7,3Гц), 4,06 (2H, т, J=6,3Гц), 6,82-6,86 (2H, м), 7,17 (1H, т, J=8,5Гц), 7,45-7,49 (1H, м), 7,68 (1H, д, J=7,3Гц), 7,75-7,79 (1H, м), 8,27 (1H, дд, J=8,0, 1,2Гц).

Приклад 209

2-метил-3-{3-метил-4-[3-піперидин-1-ілпропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-2-метилфенол і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піперидину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,43-1,49 (2H, м), 1,59-1,64 (4H, м), 2,01-2,08 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,40-2,46 (4H, м), 2,51-2,55 (2H, м), 4,03-4,11 (2H, м), 6,94 (1H, д, J=8,8Гц), 7,00-7,03 (2H, м), 7,45 (1H, тд, J=7,6, 1,3Гц), 7,67 (1H, д, J=7,3Гц), 7,73-7,78 (1H, м), 8,27 (1H, дд, J=7,8, 1,0Гц).

Приклад 210

2-метил-3-{2-метил-4-[3-піперидин-1-ілпропокси]феніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 63, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метилфенол і гідробромід 1-(3-бромпропіл)піперидину як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,43-1,48 (2H, м), 1,58-1,64 (4H, м), 1,98-2,05 (2H, м), 2,08 (3H, с), 2,20 (3H, с), 2,39-2,46 (4H, м), 2,50 (2H, т, J=7,4Гц), 4,05 (2H, т, J=6,3Гц), 6,92-6,86 (2H, м), 7,04 (1H, д, J=8,3Гц), 7,45-7,49 (1H, м), 7,68 (1H, д, J=7,8Гц), 7,75-7,79 (1H, м), 8,28 (1H, дд, J=8,0, 1,7Гц).

Приклад 211

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-2-метоксифеніл}-2,5-диметил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 88, використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метоксифенол, трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат і циклобутанон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,65-1,77 (2H, м), 1,84-1,95 (4H, м), 2,01-2,10 (4H, м), 2,17-2,25 (5H, м), 2,59-2,68 (2H, м), 2,73-2,81 (1H, м), 2,83 (3H, с), 3,77 (3H, с), 4,33-4,41 (1H, м), 6,58-6,63 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=8,4Гц), 7,20 (1H, д, J=8,4Гц), 7,50 (1H, д, J=8,4Гц), 7,58 (1H, т, J=8,4Гц).

Приклад 212

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 88, використовуючи 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат і циклобутанон як вихідні речовини. Використовували 6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 197.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,65-1,77 (2H, м), 1,84-1,95 (4H, м), 2,01-2,10 (4H, м), 2,17-2,24 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,61-2,69 (2H, м), 2,73-2,81 (1H, м), 4,04 (3H, с), 4,37-4,43 (1H, м), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,14 (2H, д, J=8,8Гц), 7,46 (1H, с), 8,77 (1H, с).

Приклад 213

3-{4-[(1-циклопентилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 88, використовуючи 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат і циклопентанон як вихідні речовини. Використовували 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 197.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,40-1,49 (2H, м), 1,52-1,62 (2H, м), 1,67-1,75 (2H, м), 1,85-1,95 (4H, м), 2,03-2,13 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,34-2,42 (2H, м), 2,53-2,58 (1H, м), 2,80-2,86 (2H, м), 4,03 (3H, с), 4,36-4,41 (1H, м), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,14 (2H, д, J=8,8Гц), 7,45 (1H, с), 8,75 (1H, с).

Приклад 214

6-хлор-3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-2-метоксифеніл}-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 88, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метоксифенол і трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат і циклобутанон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,64-1,77 (2H, м), 1,84-1,95 (4H, м), 2,01-2,10 (4H, м), 2,17-2,25 (5H, м), 2,59-2,68 (2H, м), 2,73-2,82 (1H, м), 3,77 (3H, с), 4,36-4,42 (1H, м), 6,58-6,63 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=8,4Гц), 8,06 (1H, с), 8,90 (1H, с).

Приклад 215

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-2-метоксифеніл}-2-метилпіrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 88, використовуючи 4-амінонікотинінову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метоксифенол, трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат і циклобутанон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,65-1,74 (2H, м), 1,82-1,95 (4H, м), 2,01-2,10 (4H, м), 2,17-2,24 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,62-2,69 (2H, м), 2,73-2,80 (1H, м), 3,77 (3H, с), 4,36-4,41 (1H, м), 6,59-6,63 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=8,4Гц), 7,48 (1H, д, J=5,6Гц), 8,83 (1H, д, J=5,6Гц), 9,46 (1H, с).

Приклад 216

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-3-фторфеніл}-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 88, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-2-фторфенол, трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат і циклобутанон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,64-1,75 (2H, м), 1,85-1,96 (4H, м), 1,99-2,10 (4H, м), 2,16-2,26 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,59-2,70 (2H, м), 2,72-2,81 (1H, м), 4,37-4,45 (1H, м), 6,95-6,98 (1H, м), 7,03 (1H, дд, J=10,7, 2,4Гц), 7,12 (1H, т, J=8,8Гц), 7,46-7,50 (1H, м), 7,67 (1H, д, J=7,3Гц), 7,78 (1H, тд, J=7,7, 1,6Гц), 8,26 (1H, дд, J=7,8, 1,5Гц).

Приклад 217

3-{4-[(1-циклопентилпіперидин-4-іл)окси]-3-фторфеніл}-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 88, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-2-фторфенол, трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат і циклопентанон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,39-1,49 (2H, м), 1,53-1,61 (2H, м), 1,68-1,74 (2H, м), 1,86-1,98 (4H, м), 2,03-2,11 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,35-2,46 (2H, м), 2,52-2,59 (1H, м), 2,87-2,79 (2H, м), 4,39-4,44 (1H, м), 6,95-6,98 (1H, м), 7,03 (1H, дд, J=10,7, 2,4Гц), 7,13 (1H, т, J=8,5Гц), 7,48 (1H, т, J=8,0Гц), 7,67 (1H, д, J=7,8Гц), 7,76-7,80 (1H, м), 8,27 (1H, дд, J=7,8, 1,5Гц).

Приклад 218

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-2-фторфеніл}-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 88, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-фторфенол, трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат і циклобутанон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,65-1,75 (2H, м), 1,84-1,95 (4H, м), 2,01-2,10 (4H, м), 2,17-2,27 (2H, м), 12,29 (3H, с), 2,59-2,67 (2H, м), 2,73-2,81 (1H, м), 4,39-4,34 (1H, м), 6,80-6,85 (2H, м), 7,17 (1H, т, J=8,8Гц), 7,46-7,49 (1H, м), 7,68 (1H, д, J=8,3Гц), 7,75-7,79 (1H, м), 8,27 (1H, дд, J=8,0, 1,2Гц).

Приклад 219

3-{4-[(1-циклопентилпіперидин-4-іл)окси]-2-фторфеніл}-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 88, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-фторфенол, трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат і циклопентанон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,41-1,49 (2H, м), 1,53-1,60 (2H, м), 1,68-1,75 (2H, м), 1,86-1,94 (4H, м), 2,03-2,11 (2H, м), 2,29 (3H, с), 2,37-2,45 (2H, м), 2,53-2,60 (1H, м), 2,79-2,85 (2H, м), 4,40-4,34 (1H, м), 6,80-6,85 (2H, м), 7,17 (1H, т, J=8,8Гц), 7,45-7,49 (1H, м), 7,68 (1H, д, J=7,8Гц), 7,75-7,79 (1H, м), 8,27 (1H, дд, J=8,3, 1,5Гц).

Приклад 220

Гідрохлорид 2-метил-3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-2-метилфеніл}-4(3H)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 88, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метилфенол, трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат і циклобутанон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,73-1,85 (2H, м), 2,12 (3H, с), 2,17-2,30 (4H, м), 2,69-2,90 (7H, м), 3,34-3,45 (4H, м), 4,78-4,83 (1H, м), 6,93-7,00 (2H, м), 7,23-7,15 (1H, м), 7,70 (1H, т, J=7,6Гц), 7,95 (1H, т, J=7,3Гц), 8,32 (1H, д, J=7,8Гц), 8,41 (1H, д, J=7,3Гц).

Приклад 221

2-метил-3-{4-[(1-циклопентилпіперидин-4-іл)окси]-2-метилфеніл}-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 88, використовуючи антранілову кислоту, оцтовий ангідрид, 4-аміно-3-метилфенол, трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат і циклопентанон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,40-1,49 (2H, м), 1,53-1,59 (2H, м), 1,67-1,74 (2H, м), 1,85-1,93 (4H, м), 2,02-2,09 (5H, м), 2,20 (3H, с), 2,35-2,43 (2H, м), 2,51-2,58 (1H, м), 2,79-2,86 (2H, м), 4,34-4,40 (1H, м), 6,87 (1H, дд, J=8,8, 2,9Гц), 6,92 (1H, д, J=2,4Гц), 7,04 (1H, д, J=8,3Гц), 7,45-7,49 (1H, м), 7,68 (1H, д, J=7,3Гц), 7,75-7,80 (1H, м), 8,29 (1H, дд, J=8,0, 1,2Гц).

Приклад 222

3-{4-[(1-циклопентилпіперидин-4-іл)окси]-2-(2-фторетокси)феніл}-2-метилпіrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 192, використовуючи 3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-2-метоксифеніл}-2-метилпіrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он і 2-фторетилтозилат як вихідні речовини. Використовували 3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-2-метоксифеніл}-2-метилпіrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 221.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,65-1,77 (2H, м), 1,84-1,95 (4H, м), 2,01-2,11 (4H, м), 2,15-2,23 (2H, м), 2,29 (3H, с), 2,61-2,69 (2H, м), 2,71-2,80 (1H, м), 4,10-4,34 (2H, м), 4,35-4,41 (1H, м), 4,50-4,52 (1H, м), 4,62-4,64 (1H, м), 6,64-6,67 (2H, м), 7,10 (1H, д, J=8,4Гц), 7,48 (1H, д, J=5,6Гц), 8,84 (1H, д, J=5,6Гц), 9,46 (1H, с).

Приклад 223

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-5-фторетокси-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 192, використовуючи 3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-5-метокси-2-метил-4(3H)-хіназолінон і 2-фторетилтозилат як вихідні

речовини. Використовували 3-[4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл]-5-метокси-2-метил-4(3Н)-хіназолінон, який синтезували в прикладі 105.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,65-1,76 (2Н, м), 1,84-1,96 (4Н, м), 2,01-2,10 (4Н, м), 2,18-2,25 (5Н, м), 2,61-2,69 (2Н, м), 2,73-2,81 (1Н, м), 4,28-4,31 (1Н, м), 4,36-4,40 (2Н, м), 4,75-4,77 (1Н, м), 4,87-4,89 (1Н, м), 6,89 (1Н, д, J=8,4Гц), 7,01 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 8,29 (1Н, д, J=8,0Гц), 7,64 (1Н, т, J=8,0Гц).

Приклад 224

6-хлор-3-[4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-2-(2-фторетокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 192, використовуючи 6-хлор-3-[4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-2-метоксифеніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он і 2-фторетилтозилат як вихідні речовини. Використовували 6-хлор-3-[4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-2-метоксифеніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он, який синтезували в прикладі 220.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,67-1,75 (2Н, м), 1,84-1,95 (4Н, м), 2,01-2,10 (4Н, м), 2,15-2,24 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 2,61-2,69 (2Н, м), 2,73-2,81 (1Н, м), 4,10-4,32 (2Н, м), 4,34-4,40 (1Н, м), 4,49-4,51 (1Н, м), 4,61-4,63 (1Н, м), 6,64-6,66 (2Н, м), 7,08 (1Н, д, J=8,4Гц), 8,05 (1Н, с), 8,90 (1Н, с).

Приклад 225

3-[4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-2-(2-фторетокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 6-хлор-3-[4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]-2-(2-фторетокси)феніл]-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-ону, синтезованого в прикладі 230, використовуючи паладій на активованому вугіллі як каталізатор, в присутності триетиламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,66-1,77 (2Н, м), 1,84-1,95 (4Н, м), 2,01-2,10 (4Н, м), 2,15-2,24 (2Н, м), 2,29 (3Н, с), 2,61-2,69 (2Н, м), 2,72-2,81 (1Н, м), 4,10-4,33 (2Н, м), 4,35-4,41 (1Н, м), 4,49-4,51 (1Н, м), 4,61-4,63 (1Н, м), 6,64-6,67 (2Н, м), 7,10 (1Н, д, J=8,4Гц), 8,02 (1Н, дд, J=1,2, 5,6Гц), 8,66 (1Н, д, J=5,6Гц), 9,12 (1Н, д, J=1,2Гц).

Приклад 226

3-[2-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]піримідин-5-іл]-2-метил-5-(трифторметил)-4(3Н)-хіназолінон

(1) Одержання трет-бутил-4-[(5-нітропіримідин-2-іл)окси]піперидин-1-карбоксилату

2-хлор-5-нітропіримідин (80мг, 0,5ммоль), трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (100мг, 0,5ммоль) і фторид цезію (114мг, 0,75ммоль) змішували в диметилформаміді і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску, продукт очищали колонковою хроматографією на силкагелі (гексан/етилацетат=10/0-3/7) і одержували, таким чином, цільову сполуку (61мг, 38%) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.

(2) Одержання трет-бутил-4-[(5-амінопіримідин-2-іл)окси]піперидин-1-карбоксилату

Трет-бутил-4-[(5-нітропіримідин-2-іл)окси]піперидин-1-карбоксилат (500мг, 1,54ммоль) розчиняли в суміші розчинників метанолу (10мл) і тетрагідрофурану (10мл) і додавали в потоці азоту паладій на активованому вугіллі (10%, 200мг). Атмосферу в системі замінювали воднем і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну рідину фільтрували через целіт, фільтрат концентрували, сушили і одержували, таким чином, цільову сполуку (439мг, 97%).

(3) 2-Метил-3-[2-(піперидин-4-ілокси)піримідин-5-іл]-5-(трифторметил)-4(3Н)-хіназолінон

2-метил-5-(трифторметил)-4Н-3,1-бензоксадин-4-он (78мг, 0,34ммоль) і трет-бутил-4-[(5-амінопіримідин-2-іл)окси]піперидин-1-карбоксилат (100мг, 0,34ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (2мл) і перемішували при 130°C протягом 6 годин. Оцтову кислоту відганяли при зниженому тиску, додавали 1Н водний розчин гідроксиду натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Продукт сушили безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням цільової сполуки (112мг, 81%) у вигляді аморфної твердої речовини коричневого кольору.

(4) Одержання 3-[2-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]піримідин-5-іл]-2-метил-5-трифторметил-4(3Н)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 88(3), використовуючи 2-метил-3-[2-(піперидин-4-ілокси)піримідин-5-іл]-5-(трифторметил)-4(3Н)-хіназолінон і циклобутанон як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,64-1,75 (2Н, м), 1,86-2,01 (4Н, м), 2,01-2,15 (4Н, м), 2,17-2,28 (2Н, м), 2,32 (3Н, с), 2,64-2,74 (2Н, м), 2,74-2,81 (1Н, м), 5,10-5,18 (1Н, ушир.с), 7,83-7,93 (3Н, м), 8,46 (2Н, с).

Приклад 227

3-[4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл]-5-метокси-2-пропіл-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту, масляний ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,86 (3Н, т, J=7,2Гц), 1,64-1,75 (4Н, м), 1,83-1,95 (4Н, м), 2,01-2,11 (4Н, м), 2,14-2,22 (2Н, м), 2,36-2,40 (2Н, м), 2,60-2,70 (2Н, м), 2,72-2,80 (1Н, м), 3,94 (3Н, с), 4,35-4,42 (1Н, м), 6,86 (1Н, дд, J=0,8, 8,4Гц), 7,00 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,10 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,26 (1Н, дд, J=0,8, 8,0Гц), 7,64 (1Н, т, J=8,0Гц).

Приклад 228

3-[4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл]-6-метокси-2-метил-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 171-173°C) за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-5-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)анілін]монотозилат як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір)

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,64-1,74 (2Н, м), 1,85-1,96 (4Н, м), 2,01-2,13 (4Н, м), 2,15-2,24 (2Н, м), 2,23 (3Н, с), 2,60-2,72 (2Н, м), 2,72-2,81 (1Н, м), 3,91 (3Н, с), 4,35-4,42 (1Н, ушир.с), 7,04 (2Н, д, J=6,8Гц), 7,13 (2Н, д, J=6,8Гц), 7,36 (1Н, дд, J=3,2, 9,2Гц), 7,61 (1Н, д, J=9,2Гц), 7,63 (1Н, д, J=3,2Гц).

Приклад 229

3-[4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл]-2-етил-6-фторпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 5-аміно-2-фторізонікотинову кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,23 (3H, т, J=7,2Гц), 1,65-1,76 (2H, м), 1,85-1,96 (4H, м), 2,03-2,15 (4H, м), 2,16-2,28 (2H, м), 2,46 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,62-2,72 (2H, м), 2,73-2,82 (1H, м), 4,38-4,44 (1H, м), 7,06 (2H, д, J=8,8Гц), 7,13 (2H, д, J=6,8Гц), 7,65 (1H, д, J=3,2Гц), 8,81 (1H, с).

Приклад 230

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]феніл}-6-фтор-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 161-163°C) за способом прикладу 94, використовуючи 5-аміно-2-фторізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]анілін як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір/н-гептан).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,65-1,75 (2H, м), 1,80-1,93 (4H, м), 2,00-2,11 (4H, м), 2,12-2,24 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,60-2,70 (2H, м), 2,72-2,78 (1H, м), 4,36-4,42 (1H, м), 7,05 (2H, д, J=6,8Гц), 7,13 (2H, д, J=6,8Гц), 7,65 (1H, д, J=4,0Гц), 8,77 (1H, с).

Приклад 231

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]феніл}-5-фтор-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 190-192°C) за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]анілінмонотозилат як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,65-1,75 (2H, м), 1,83-1,93 (4H, м), 2,00-2,11 (4H, м), 2,13-2,24 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,60-2,68 (2H, м), 2,72-2,79 (1H, м), 4,36-4,41 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=8,8Гц), 7,08-7,14 (3H, м), 7,46 (1H, д, J=8,0Гц), 7,65-7,71 (1H, м).

Приклад 232

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]феніл}-6-фтор-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору (т. пл.: 122-125°C) за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-5-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]анілінмонотозилат як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63-1,75 (2H, м), 1,84-1,92 (4H, м), 2,01-2,12 (4H, м), 2,16-2,24 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,61-2,70 (2H, м), 2,72-2,81 (1H, м), 4,36-4,42 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=8,8Гц), 7,14 (2H, д, J=8,8Гц), 7,45-7,51 (1H, м), 7,68 (1H, дд, J=4,8, 8,8Гц), 7,89 (1H, дд, J=3,2, 8,0Гц).

Приклад 233

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]феніл}-7-фтор-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 163-166°C) за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-4-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]анілінмонотозилат як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,65-1,75 (2H, м), 1,82-1,96 (4H, м), 2,00-2,11 (4H, м), 2,14-2,24 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,60-2,68 (2H, м), 2,72-2,79 (1H, м), 4,36-4,41 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=8,4Гц), 7,12-7,20 (3H, м), 7,31 (1H, дд, J=2,0, 9,6Гц), 8,27 (1H, дд, J=6,0, 8,4Гц).

Приклад 234

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]феніл}-6,7-дифтор-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-4,5-дифторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]анілін і монотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,66-1,75 (2H, м), 1,83-1,95 (4H, м), 2,00-2,11 (4H, м), 2,16-2,24 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,60-2,68 (2H, м), 2,72-2,79 (1H, м), 4,35-4,42 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=8,4Гц), 7,13 (2H, д, J=8,4Гц), 7,44 (1H, дд, J=6,8, 10,4Гц), 8,01 (1H, дд, J=8,4, 9,6Гц).

Приклад 235

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]феніл}-2-етил-5-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,20 (3H, т, J=7,0Гц), 1,69 (2H, м), 1,88 (4H, м), 2,05 (4H, м), 2,19 (2H, м), 2,44 (2H, кв, J=7,0Гц), 2,63 (2H, м), 2,75 (1H, м), 2,82 (3H, с), 4,37 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=8,4Гц), 7,13 (2H, д, J=8,4Гц), 7,21 (1H, д, J=7,2Гц), 7,54 (1H, д, J=8,0Гц), 7,59 (1H, дд, J=7,2, 8,0Гц).

Приклад 236

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]феніл}-2-етил-5-фтор-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-фторбензойну кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,20 (3H, т, J=7,2Гц), 1,64-1,76 (2H, м), 1,83-1,96 (4H, м), 2,00-2,10 (4H, м), 2,14-2,23 (2H, м), 2,44 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,60-2,68 (2H, м), 2,71-2,79 (1H, м), 4,35-4,40 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=8,8Гц), 7,06-7,08 (1H, м), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,49 (1H, д, J=8,0Гц), 7,64-7,70 (1H, м).

Приклад 237

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]феніл}-2-етил-5-метокси-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту, пропіоновий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)оксі]анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,20 (3H, т, J=7,2Гц), 1,64-1,76 (2H, м), 1,83-1,96 (4H, м), 2,00-2,10 (4H,

м), 2,14-2,22 (2H, м), 2,43 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,60-2,68 (2H, м), 2,71-2,79 (1H, м), 3,95 (3H, с), 4,35-4,40 (1H, м), 6,86 (1H, д, J=8,0Гц), 7,01 (2H, д, J=8,8Гц), 7,10 (2H, д, J=8,8Гц), 7,28 (1H, д, J=8,0Гц), 7,64 (1H, т, J=8,0Гц).

Приклад 238

5-хлор-3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2-етил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-хлорбензойну кислоту, пропіононий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,20 (3H, т, J=7,2Гц), 1,62-1,78 (2H, м), 1,83-1,96 (4H, м), 2,00-2,10 (4H, м), 2,14-2,22 (2H, м), 2,44 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,60-2,68 (2H, м), 2,71-2,79 (1H, м), 4,35-4,40 (1H, м), 7,03 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (2H, д, J=8,8Гц), 7,45 (1H, дд, J=2,8, 6,4Гц), 7,57-7,62 (2H, м).

Приклад 239

3-{3-бром-4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-5-фтор-2-метил-4(3H)-хіназолінон

(1) Одержання 3-бром-4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]анілінмонотозилату

3-бром-4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]анілін одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-бром-4-нітрофенол, N-Вос-4-піперидинол і циклобутанон як вихідні речовини. Обробкою суміші 1екв. моногідрату п-толуолсульфонові кислоти одержували цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. 2-Бром-4-нітрофенол одержували способом, описаним в літературі [J. Org. Chem., Vol.62, 1997, p.4504].

(2) Одержання 3-{3-бром-4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-5-фтор-2-метил-4(3H)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 3-бром-4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,67-1,75 (2H, м), 1,86-2,10 (8H, м), 2,26 (3H, с), 2,28-2,38 (2H, м), 2,52-2,63 (2H, м), 2,74-2,83 (1H, м), 4,50-4,54 (1H, м), 7,03 (1H, д, J=8,8Гц), 7,08-7,15 (2H, м), 7,45-7,47 (2H, м), 7,72-7,66 (1H, м).

Приклад 240

3-{3-бром-4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2,5-диметил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 3-бром-4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,72 (2H, м), 1,80-2,15 (8H, м), 2,24 (3H, с), 2,34 (2H, м), 2,44 (2H, м), 2,78 (1H, м), 2,81 (3H, с), 4,52 (1H, ушир.с), 7,04 (1H, д, J=8,8Гц), 7,14 (1H, дд, J=2,4, 8,8Гц), 7,23 (1H, д, J=7,8Гц), 7,46 (1H, д, J=2,4Гц), 7,50 (1H, д, J=7,8Гц), 7,60 (1H, т, J=7,8Гц).

Приклад 241

Гідрохлорид 3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2-етил-5-(трифторметил)-4(3H)-хіназолінону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-6-(трифторметил)бензойну кислоту, пропіононий ангідрид, 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,32 (3H, т, J=6,8Гц), 1,75-1,83 (1H, м), 1,98-2,07 (1H, м), 2,17-2,29 (4H, м), 2,72-2,91 (8H, м), 3,35-3,43 (3H, м), 4,78-4,81 (1H, м), 7,08 (2H, д, J=8,0Гц), 7,24 (2H, д, J=8,4Гц), 7,92-8,00 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=7,8Гц).

Приклад 242

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-8-фтор-2-метил-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору (т. пл.: 177-179°C) за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-3-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]анілінмонотозилат як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,66-1,75 (2H, м), 1,84-1,95 (4H, м), 2,02-2,11 (4H, м), 2,17-2,28 (2H, м), 2,31 (3H, с), 2,61-2,68 (2H, м), 2,75-2,80 (1H, м), 4,37-4,43 (1H, м), 7,05 (2H, д, J=9,3Гц), 7,14 (2H, д, J=9,3Гц), 7,42-7,37 (1H, м), 7,47-7,52 (1H, м), 8,05 (1H, д, J=7,8Гц).

Приклад 243

2-{3-(бензилокси)пропіл}-3-{4-[(1-циклопентилпіперидин-4-іл)окси]феніл}піrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он

(1) Одержання 2-{[4-(бензилокси)бутаноіл]аміно}нікотинової кислоти

4-(бензилокси)масляну кислоту (154мг, 0,79ммоль) розчиняли в хлороформі, додавали тіонілхлорид (158мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник і надлишок тіонілхлориду відганяли при зниженому тиску, залишок розчиняли в хлороформі, додавали триетиламін (0,46мл) і етиловий ефір 2-амінонікотинової кислоти (110мг, 0,66ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної рідини додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, суміш екстрагували хлороформом і сушили безводним сульфатом натрію. Одержаний залишок розчиняли в метанолі, додавали 2н водний розчин гідроксиду натрію (0,66 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після додавання до реакційної рідини водного розчину хлористоводневої кислоти, щоб зробити суміш слабкокислотою, розчинник відганяли при зниженому тиску. До залишку додавали етилацетат і невелику кількість етанолу, твердий осад відфільтровувати і одержували, таким чином, цільову сполуку (166мг, 80%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

(2) Одержання 2-{3-(бензилокси)пропіл}-4H-піrido[2,3-d][1,3]оксадин-4-ону

2-{[4-(бензилокси)бутаноіл]аміно}нікотинову кислоту (100 мг, 0,32ммоль) розчиняли в хлороформі (4мл) в потоці азоту, додавали оксалілхлорид (50мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної рідини додавали триетиламін (0,2мл) і перемішували протягом 1 години. Додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували хлороформом. Екстракт сушили безводним сульфатом натрію, концентрували і одержували, таким чином, цільову сполуку (42мг, 45%) у вигляді маслянистого залишку коричневого кольору.

(3) Одержання 2-{3-(бензилокси)пропіл}-3-{4-[(1-циклопентилпіперидин-4-іл)окси]феніл}піrido[2,3-

d)піримідин-4(3Н)-ону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-[3-(бензілокси)пропіл]-4Н-піrido[2,3-d][1,3]оксазин-4-он і 4-[(1-циклопентилпіперидин-4-іл)окси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,43-1,53 (2Н, м), 1,53-1,62 (2Н, м), 1,68-1,76 (2Н, м), 1,86-1,94 (4Н, м), 2,03-2,12 (2Н, м), 2,13-2,19 (2Н, м), 2,35-2,46 (2Н, м), 2,55-2,61 (1Н, м), 2,62 (2Н, т, J=7,2Гц), 2,82-2,88 (2Н, м), 3,54 (2Н, т, J=5,6Гц), 4,37-4,42 (1Н, м), 4,40 (2Н, с), 7,02 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,12 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,17 (2Н, д, J=8,0Гц), 7,22-7,28 (3Н, м), 7,41 (1Н, дд, J=4,8, 8,0Гц), 8,58 (1Н, дд, J=2,0, 8,0Гц), 8,98 (1Н, дд, J=2,0, 4,4Гц).

Приклад 244

2-[2-(алілокси)етил]-6-хлор-3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}піrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он
(1) Одержання 2-[2-(алілокси)етил]-6-хлор-4Н-піrido[3,4-d][1,3]оксадин-4-ону

Цільову сполуку одержували за способом прикладу 243, використовуючи етиловий ефір 5-аміно-2-хлорізонікотинової кислоти і 3-(алілокси)пропіонову кислоту як вихідні речовини.

(2) Одержання 2-[2-(алілокси)етил]-6-хлор-3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-іл)окси]феніл}піrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-ону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-[2-(алілокси)етил]-6-хлор-4Н-піrido[3,4-d][1,3]оксадин-4-он і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,65-1,75 (2Н, м), 1,83-1,94 (4Н, м), 2,00-2,11 (4Н, м), 2,16-2,23 (2Н, м), 2,60-2,69 (2Н, м), 2,76 (2Н, т, J=6,4Гц), 3,86 (2Н, т, J=6,4Гц), 3,97 (2Н, дт, J=1,2, 6,0Гц), 4,35-4,42 (1Н, м), 5,17 (2Н, дд, J=1,2, 10,4Гц), 5,22-5,28 (2Н, м), 5,81-5,90 (1Н, м), 7,03 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,10 (2Н, д, J=8,8Гц), 8,06 (1Н, с), 8,91 (1Н, с).

Приклад 245

6-хлор-3-{4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

(1) Одержання 1-циклопропіл-4-(4-нітрофенокси)піперидину

4-(4-нітрофенокси)піперидин (1,92г, 8,63ммоль) і (1-етоксициклопропіл)окси(триметил)силан (2,27г, 12,9ммоль) розчиняли в суміші розчинників оцтової кислоти (20мл) і метанолу (20мл), додавали ціаноборгідрид натрію (1,08г, 17,3ммоль) і суміш перемішували при 65°C протягом 18 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску, додавали етилацетат і 1н водний розчин гідроксиду натрію, суміш екстрагували етилацетатом і органічну фазу промивали дистильованою водою. Після сушіння безводним сульфатом натрію продукт концентрували і одержували, таким чином, цільову сполуку (1,94г, 86%) у вигляді маслянистої речовини ясно-коричневого кольору. Використовували 4-(4-нітрофенокси)піперидин, одержаний в прикладі 94.

(2) Одержання 4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)окси]аніліну

Цільову сполуку одержували каталітичним відновленням 1-циклопропіл-4-(4-нітрофенокси)піперидину в суміші розчинників метанолу і етилацетату, використовуючи як каталізатор паладій на активованому вугіллі.

(3) Одержання 6-хлор-3-{4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-ону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)окси]анілін як вихідні речовини.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,41-0,50 (4Н, м), 1,62-1,65 (1Н, м), 1,80-1,88 (2Н, м), 1,97-2,04 (2Н, м), 2,29 (3Н, с), 2,48-2,57 (2Н, м), 2,90-2,96 (2Н, м), 4,37-4,42 (1Н, м), 7,06 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,13 (2Н, д, J=8,8Гц), 8,06 (1Н, с), 8,90 (1Н, с).

Приклад 246

3-{4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 6-хлор-3-{4-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3Н)-ону, синтезованого в прикладі 251, використовуючи як каталізатор паладій на активованому вугіллі, в присутності триетиламіну.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,41-0,50 (4Н, м), 1,62-1,66 (1Н, м), 1,79-1,88 (2Н, м), 1,97-2,04 (2Н, м), 2,30 (3Н, с), 2,49-2,56 (2Н, м), 2,90-2,96 (2Н, м), 4,37-4,42 (1Н, м), 7,06 (2Н, д, J=8,8Гц), 17,13 (2Н, д, J=8,8Гц), 8,03 (1Н, д, J=5,2Гц), 8,68 (1Н, д, J=5,2Гц), 9,13 (1Н, с).

Приклад 247

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-6-(диформетокси)-2-метил-(3Н)-хіназолінон

(1) Одержання 3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-іл)окси]феніл}-6-гідрокси-2-метил-(3 Н)-хіназолінону

Цільову сполуку одержували деметилюванням 3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-6-метокси-2-метил-4(3Н)-хіназолінону, синтезованого в прикладі 234, за способом прикладу 192(1).

(2) Одержання 3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-6-(диформетокси)-2-метил-4(3)-хіназолінону

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-6-гідрокси-2-метил-4(3Н)-хіназолінон (37мг), хлордифторацетат натрію (17мг) і карбонат калію (25мг) змішували в диметилформаміді і перемішували при 120°C протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали дистильовану воду, суміш екстрагували хлороформом і сушили безводним сульфатом натрію. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=15/1) і одержували, таким чином, вказану в заголовку сполуку (19мг, 46%) у вигляді маслянистого залишку ясно-жовтого кольору.

¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,65-1,77 (2Н, м), 1,84-1,97 (4Н, м), 2,01-2,10 (4Н, м), 2,17-2,27 (5Н, м), 2,61-2,68 (2Н, м), 2,74-2,81 (1Н, м), 4,42-4,36 (1Н, м), 6,61 (1Н, т, J=7,3Гц), 7,04 (2Н, д, J=9,3Гц), 7,14 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,53 (1Н, дд, J=9,0, 2,7Гц), 7,69 (1Н, д, J=8,8Гц), 7,94 (1Н, д, J=2,9Гц).

Приклад 248

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-7-метокси-2-метил-4(3Н)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 94, використовуючи 2-аміно-4-метоксибензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,65-1,76 (2H, м), 1,83-1,95 (4H, м), 2,00-2,09 (4H, м), 2,15-2,23 (2H, 2,24 (3H, с), 2,60-2,68 (2H, м), 2,71-2,79 (1H, м), 3,93 (3H, с), 4,35-4,41 (1H, м), 7,06-7,01 (4H, м), 7,14 (2H, д, J=9,3Гц), 8,16 (1H, д, J=8,8Гц).

Приклад 249

6-хлор-3-(2-метокси-4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

(1) Одержання 6-хлор-3-(4-гідрокси-2-метоксифеніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 1(1) і -(2), використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-аміно-3-метоксифенол як вихідні речовини.

(2) Одержання 6-хлор-3-(2-метокси-4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

6-хлор-3-(4-гідрокси-2-метоксифеніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он (250мг, 0,79ммоль), 3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропан-1-ол (186мг, 1,2ммоль) і трифенілфосфін (310мг, 1,2ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (6мл) в потоці азоту і охолоджували на льодяній бані. Додавали по краплях діізопропілазодикарбоксилат (0,23мл, 1,2ммоль) і перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі. Суміш концентрували при зниженому тиску, додавали діетиловий ефір і твердий осад відфільтровували. Фільтрат концентрували, продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ/метанол=100/0-95/5), і одержували, таким чином, вказану в заголовку сполуку (200мг, 56%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,83-0,93 (4H, м), 1,55-1,74 (5H, м), 1,84-1,89 (1H, м), 1,99-2,06 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,50 (2H, т, J=7,3Гц), 2,83-2,91 (2H, м), 3,77 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,3Гц), 6,61-6,64 (2H, м), 7,05-7,07 (1H, м), 8,05 (1H, с), 8,89 (1H, с).

Приклад 250

6-хлор-3-(2-гідрокси-4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

6-хлор-3-(2-метокси-4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, синтезований в прикладі 249, піддавали деметоксилюванню за способом прикладу 192(1) і одержували, таким чином, вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,77-0,89 (4H, м), 1,52-1,74 (5H, м), 1,97-2,07 (3H, м), 2,32 (3H, с), 2,64-2,81 (2H, м), 2,96-3,07 (2H, м), 3,97 (2H, т, J=5,6Гц), 6,41-6,39 (1H, м), 6,44 (1H, дд, J=8,8, 2,4Гц), 6,98 (1H, д, J=8,3Гц), 8,04 (1H, с), 8,89 (1H, с).

Приклад 251

6-хлор-3-(2-(2-фторетокси)-4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 192(1), використовуючи 6-хлор-3-(2-гідрокси-4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он і 2-фторетилтозилат як вихідні речовини. Використовували 6-хлор-3-(2-гідрокси-4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 250.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,83-0,93 (4H, м), 1,53-1,74 (5H, м), 1,84-1,91 (1H, м), 1,99-2,06 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,51 (2H, т, J=7,3Гц), 2,83-2,92 (2H, м), 4,07 (2H, т, J=6,3Гц), 4,10-4,34 (2H, м), 4,49-4,51 (1H, м), 4,63-4,61 (1H, м), 6,64 (1H, д, J=2,4Гц), 6,67 (1H, дд, J=8,8, 2,4Гц), 7,09 (1H, д, J=8,8Гц), 8,05 (1H, с), 8,90 (1H, с).

Приклад 252

2-етил-6-метокси-3-(4-{3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 249, використовуючи 2-етил-6-метокси-3-(4-гідроксифеніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он і 3-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]пропан-1-ол як вихідні речовини. Використовували 2-етил-6-метокси-3-(4-гідроксифеніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 198.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,11 (3H, д, J=6,0Гц), 1,23 (3H, т, J=7,2Гц), 1,40-1,50 (1H, м), 1,60-2,37 (8H, м), 2,44 (2H, кв, J=7,2Гц), 2,97-3,03 (1H, м), 3,18-3,23 (1H, м), 4,03 (3H, с), 4,07-4,11 (2H, м), 7,05 (2H, д, J=9,2Гц), 7,12 (2H, д, J=9,2Гц), 7,45 (1H, с), 8,78 (1H, с).

Приклад 253

Гідрохлорид 2-етил-6-метокси-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 249, використовуючи 2-етил-6-метокси-3-(4-гідроксифеніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он і 3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропан-1-ол як вихідні речовини. Використовували 2-етил-6-метокси-3-(4-гідроксифеніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 198.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,00 (3H, д, J=6,8Гц), 1,07-1,13 (1H, м), 1,22 (3H, т, J=7,6Гц), 1,82-1,98 (6H, м), 2,40-2,54 (4H, м), 3,17-3,23 (2H, м), 3,47-3,65 (2H, м), 4,03 (3H, с), 4,16 (2H, т, J=5,4Гц), 7,0 (2H, д, J=8,8Гц), 7,15 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44 (1H, с), 8,79 (1H, с).

Приклад 254

6-метокси-3-(2-метокси-4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 249, використовуючи 6-метокси-3-(4-гідрокси-2-метоксифеніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он і 3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропан-1-ол як вихідні речовини. Використовували 6-метокси-3-(4-гідрокси-2-метоксифеніл)-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 203(1).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,82-0,93 (4H, м), 1,57-1,74 (5H, м), 1,84-1,91 (1H, м), 1,99-2,06 (2H, м), 2,20 (3H, с), 2,52 (2H, т, J=7,3Гц), 2,85-2,92 (2H, м), 3,76 (3H, с), 4,02 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,3Гц), 6,59-6,62 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=8,8Гц), 7,45 (1H, с), 8,75 (1H, с).

Приклад 255

6-метокси-2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он
Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 249, використовуючи 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он і 3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропан-1-ол як вихідні речовини. Використовували 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 197.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,86-0,91 (4H, м), 1,56-1,75 (5H, м), 1,85-1,93 (1H, м), 2,00-2,08 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,50-2,56 (2H, м), 2,85-2,95 (2H, м), 4,03 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=6,0Гц), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,14 (2H, д, J=8,8Гц), 7,45 (1H, с), 8,75 (1H, с).

Приклад 256

6-метокси-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он
Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 249, використовуючи 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он і 3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропан-1-ол як вихідні речовини. Використовували 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 197.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,17 (3H, д, J=4,9Гц), 1,47-2,50 (12H, м), 3,01-3,10 (1H, м), 3,23-3,31 (1H, м), 4,03 (3H, с), 4,12-4,08 (2H, м), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,14 (2H, д, J=8,8Гц), 7,45 (1H, с), 8,75 (1H, с).

Приклад 257

2,5-диметил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,13 (3H, д, J=5,9Гц), 1,42-1,51 (1H, м), 1,61-2,09 (5H, м), 2,17-2,54 (6H, м), 2,82 (3H, с), 2,99-3,04 (1H, м), 3,20-3,25 (1H, м), 4,05-4,11 (2H, м), 7,03-7,07 (2H, м), 7,13-7,16 (2H, м), 7,21 (1H, д, J=7,3Гц), 7,50 (1H, д, J=7,8Гц), 7,59 (1H, т, J=7,8Гц).

Приклад 258

2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)-5-(трифторметил)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-6-(трифторметил)бензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,14 (3H, д, J=6,3Гц), 1,42-1,51 (1H, м), 1,61-1,86 (2H, м), 1,91-2,10 (3H, м), 2,15-2,43 (6H, м), 2,98-3,06 (1H, м), 3,20-3,25 (1H, м), 4,04-4,11 (2H, м), 7,03-7,06 (2H, м), 7,14-7,18 (2H, м), 7,80 (1H, т, J=7,8Гц), 7,86-7,89 (2H, м).

Приклад 259

5-хлор-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-6-хлорбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,13 (3H, д, J=5,9Гц), 1,41-1,51 (1H, м), 1,59-2,08 (5H, м), 2,14-2,54 (6H, м), 2,99-3,04 (1H, м), 3,20-3,25 (1H, м), 4,04-4,13 (2H, м), 7,03-7,06 (2H, м), 7,12-7,16 (2H, м), 7,45 (1H, дд, J=7,3, 1,5Гц), 7,55-7,62 (2H, м).

Приклад 260

5-фтор-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини білого кольору (т. пл.: 125-127°C) за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-6-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,13 (3H, д, J=6,3Гц), 1,41-1,51 (1H, м), 1,60-1,85 (2H, м), 1,91-2,09 (3H, м), 2,14-2,54 (6H, м), 2,99-3,06 (1H, м), 3,20-3,25 (1H, м), 4,05-4,13 (2H, м), 7,03-7,15 (6H, м), 7,46 (1H, д, J=8,3Гц), 7,65-7,70 (1H, м).

Приклад 261

6-фтор-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-5-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,13 (3H, д, J=5,9Гц), 1,42-1,51 (1H, м), 1,59-1,86 (2H, м), 1,91-2,09 (3H, м), 2,15-2,54 (6H, м), 2,99-3,06 (1H, м), 3,20-3,25 (1H, м), 4,06-4,12 (2H, м), 7,04-7,07 (2H, м), 7,13-7,16 (2H, м), 7,45-7,50 (1H, м), 7,66-7,69 (1H, м), 7,88-7,91 (1H, м).

Приклад 262

7-фтор-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-4-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,15 (3H, д, J=5,9Гц), 1,44-1,53 (1H, м), 1,60-1,87 (2H, м), 1,92-2,11 (3H, м), 2,20-2,56 (6H, м), 3,01-3,08 (1H, м), 3,23-3,27 (1H, м), 4,06-4,14 (2H, м), 7,04-7,07 (2H, м), 7,13-7,20 (3H, м), 7,31 (1H, дд, J=9,3, 2,4Гц), 8,27 (1H, дд, J=8,8, 6,3Гц).

Приклад 263

8-фтор-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-3-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,16 (3H, д, J=6,3Гц), 1,44-1,54 (1H, м), 1,62-1,85 (2H, м), 1,93-2,12 (3H, м), 2,21-2,41 (6H, м), 3,01-3,08 (1H, м), 3,23-3,28 (1H, м), 4,06-4,14 (2H, м), 7,05-7,08 (2H, м), 7,13-7,17 (2H, м).

м), 7,37-7,42 (1H, м), 7,47-7,51 (1H, м), 8,05 (1H, д, J=7,8Гц).

Приклад 264

2,6-диметил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)-4(3H)-хіназолінон

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-аміно-5-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,15 (3H, д, J=6,3Гц), 1,47-1,53 (1H, м), 1,62-1,84 (2H, м), 1,92-2,11 (3H, м), 2,20-2,54 (9H, м), 3,01-3,08 (1H, м), 3,23-3,27 (1H, м), 4,06-4,12 (2H, м), 7,03-7,06 (2H, м), 7,13-7,16 (2H, м), 7,57-7,57 (2H, м), 8,05 (1H, с).

Приклад 265

2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[2,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,15 (3H, д, J=6,3Гц), 1,44-1,53 (1H, м), 1,63-1,87 (2H, м), 1,92-2,11 (3H, м), 2,18-2,40 (6H, м), 3,01-3,08 (1H, м), 3,22-3,27 (1H, м), 4,06-4,14 (2H, м), 7,05-7,08 (2H, м), 7,14-7,17 (2H, м), 7,40-7,43 (1H, м), 8,59 (1H, дд, J=7,8, 2,0Гц), 8,98-8,99 (1H, м).

Приклад 266

2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[4,3-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку синтезували у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору (т. пл.: 238-250°C) за способом прикладу 165, використовуючи 4-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини, з подальшою перекристалізацією (етилацетат/діетиловий ефір/н-гептан).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,14 (3H, д, J=6,3Гц), 1,42-1,51 (1H, м), 1,61-1,85 (2H, м), 1,91-2,10 (3H, м), 2,15-2,38 (6H, м), 3,00-3,07 (1H, м), 3,21-3,25 (1H, м), 4,08-4,12 (2H, м), 7,05-7,09 (2H, м), 7,13-7,16 (2H, м), 7,48-7,50 (1H, м), 8,85 (1H, д, J=5,9Гц), 9,47 (1H, д, J=1,0Гц).

Приклад 267

2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

(1) Одержання 6-хлор-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

Цільову сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини.

(2) Одержання 2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

Вказану в заголовку сполуку одержували розчиненням 6-хлор-2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону в етилацетаті, і здійснюючи каталітичне відновлення з використанням як каталізатора паладію на активованому вугіллі, в присутності триетиламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,11 (3H, д, J=5,9Гц), 1,39-1,48 (1H, м), 1,59-1,85 (2H, м), 1,89-2,08 (3H, м), 2,10-2,41 (6H, м), 2,97-3,04 (1H, м), 3,17-3,22 (1H, м), 4,08-4,12 (2H, м), 7,06-7,09 (2H, м), 7,13-7,16 (2H, м), 8,03 (1H, дд, J=5,4, 1,0Гц), 8,67 (1H, д, J=5,4Гц), 9,12 (1H, д, J=1,0Гц).

Приклад 268

2-метил-3-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]піrido[3,2-d]піримідин-4(3H)-он

(1) Одержання 3-нітропіридин-2-карбонової кислоти

Вказану сполуку одержували способом, описаним в літературі [Tetrahedron, 1998, Vol.54, p.6311; і J. Am. Chem. Soc, 1954, Vol.76, p.3167], використовуючи 2-хлор-3-нітропіридин як вихідну речовину.

(2) Одержання 3-амінопіридин-2-карбонової кислоти

3-нітропіридин-2-карбонову кислоту (2,72г, 16,2ммоль) і гідрокарбонат натрію (1,34г, 16,2ммоль) розчиняли в дистильованій воді (20мл) і атмосферу в системі заповнювали азотом. Після додавання 10% паладію на активованому вугіллі (1,72г) атмосферу в системі замінювали воднем і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 50 годин. Додавали 1н водний розчин соляної кислоти і рН реакційного розчину доводили до слабкокислотного значення. Розчинник відганяли при зниженому тиску, до залишку додавали невелику кількість етанолу і етилацетату і осад, що утворився, відфільтровувати. Фільтрат концентрували і одержували, таким чином, цільову речовину (1,50г, 67%) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.

(3) Одержання 2-метил-3-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]піrido[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 3-амінопіридин-2-карбонову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-піперидин-1-ілпропокси)анілінмонотозилат як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,49-1,43 (2H, м), 1,58-1,63 (4H, м), 2,02 (2H, дт, J=14,6, 6,3Гц), 2,27 (3H, с), 2,37-2,45 (4H, м), 2,50 (2H, т, J=7,6Гц), 4,07 (2H, т, J=6,3Гц), 7,06 (2H, тд, J=2,4, 9,3Гц), 7,17 (2H, тд, J=2,4, 9,3Гц), 7,68 (1H, дд, J=8,3, 4,4Гц), 8,01 (1H, дд, J=8,3, 1,5Гц), 8,86 (1H, дд, J=4,4, 1,5Гц).

Приклад 269

2-метил-3-(4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,2-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 3-амінопіридин-2-карбонову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини. Використовували 3-амінопіридин-2-карбонову кислоту, яку синтезували в прикладі 268.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,13 (3H, д, J=5,9Гц), 1,51-1,42 (1H, м), 1,68-1,87 (2H, м), 1,93-2,00 (1H, м), 2,01-2,10 (2H, м), 2,16-2,30 (4H, м), 2,27 (3H, с), 2,32-2,42 (1H, м), 3,03 (1H, дт, J=12,2, 7,8Гц), 3,23 (1H, тд, J=8,3, 2,9Гц), 4,09 (2H, тд, J=5,9, 2,4Гц), 7,06 (2H, д, J=8,8Гц), 7,17 (2H, д, J=8,8Гц), 7,68 (1H, дд, J=8,3, 4,4Гц), 8,01 (1H, дд, J=8,3, 1,5Гц), 8,86 (1H, дд, J=4,4, 1,5Гц).

Приклад 270

2-метил-3-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)феніл]піrido[3,2-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 3-амінопіридин-2-карбонову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-піролідин-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

Використовували 3-амінопіридин-2-карбонову кислоту, яку синтезували в прикладі 268.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,79-1,86 (4H, м), 2,03-2,10 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,56-2,62 (4H, м), 2,69 (2H, т, J=7,3Гц), 4,09 (2H, т, J=6,3Гц), 7,06 (2H, тд, J=2,4, 8,8Гц), 7,17 (2H, тд, J=2,4, 8,8Гц), 7,68 (1H, дд, J=8,3, 4,4Гц), 8,01 (1H, дд, J=8,3, 1,5Гц), 8,85 (1H, дд, J=4,4, 1,5Гц).

Приклад 271

2-метил-3-(4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}феніл)піrido[3,2-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 3-амінопіридин-2-карбонову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-{3-[(3S)-3-метилпіперидин-1-іл]пропокси}анілінмонотозилат як вихідні речовини. Використовували 3-амінопіридин-2-карбонову кислоту, яку синтезували в прикладі 268.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 0,94-0,82 (1H, м), 0,88 (3H, д, J=6,8Гц), 1,57-1,74 (5H, м), 1,89 (1H, тд, J=11,2, 2,9Гц), 2,04 (2H, кв, J=6,3Гц), 2,27 (3H, с), 2,53 (2H, т, J=7,6Гц), 2,86-2,93 (2H, м), 4,07 (2H, т, J=6,3Гц), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,17 (2H, д, J=8,8Гц), 7,67 (1H, дд, J=8,3, 4,4Гц), 8,00 (1H, дд, J=8,3, 1,5Гц), 8,84 (1H, дд, J=4,4, 1,5Гц).

Приклад 272

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 3-амінопіридин-2-карбонову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]анілінмонотозилат як вихідні речовини. Використовували 3-амінопіридин-2-карбонову кислоту, яку синтезували в прикладі 268.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,67-1,74 (2H, м), 1,96-1,84 (4H, м), 2,03-2,10 (4H, м), 2,17-2,25 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,59-2,71 (2H, м), 2,73-2,79 (1H, м), 4,36-4,42 (1H, м), 7,05 (2H, тд, J=2,0, 8,8Гц), 7,17 (2H, тд, J=2,0, 8,8Гц), 7,67 (1H, дд, J=8,3, 4,4Гц), 8,00 (1H, дд, J=8,3, 1,5Гц), 8,84 (1H, дд, J=4,4, 1,5Гц).

Приклад 273

3-{4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2-етилпіrido[3,2-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 3-амінопіридин-2-карбонову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-[(1-циклобутилпіперидин-4-іл)окси]анілінмонотозилат як вихідні речовини. Використовували 3-амінопіридин-2-карбонову кислоту, яку синтезували в прикладі 268.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,22 (3H, т, J=7,3Гц), 1,64-1,76 (2H, м), 1,84-1,95 (4H, м), 2,00-2,10 (4H, м), 2,15-2,23 (2H, м), 2,46 (2H, кв, J=7,3Гц), 2,60-2,69 (2H, м), 2,73-2,79 (1H, м), 4,34-4,42 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=8,8Гц), 7,15 (2H, д, J=8,8Гц), 7,67 (1H, дд, J=8,3, 4,4Гц), 8,05 (1H, дд, J=8,3, 1,5Гц), 8,85 (1H, дд, J=4,4, 1,5Гц).

Приклад 274

3-{4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл}-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

(1) Одержання 3-{4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл}-6-хлор-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

Цільову сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 5-аміно-2-хлорізонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-азепан-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

(2) Одержання 3-{4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл}-6-хлор-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону

Вказану в заголовку сполуку одержували каталітичним відновленням 3-{4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл}-6-хлор-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-ону в етилацетаті, використовуючи як каталізатор паладій на активованому вугіллі, в присутності триетиламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,64-1,73 (8H, м), 2,08-2,10 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,77-2,79 (6H, м), 4,11 (2H, т, J=6,1Гц), 7,07 (2H, д, J=9,5Гц), 7,15 (2H, д, J=11,7Гц), 8,03 (1H, дд, J=5,4, 1,0Гц), 8,68 (1H, д, J=4,9Гц), 9,13 (1H, с).

Приклад 275

3-{4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл}-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 249, використовуючи 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он і 3-(азепан-1-іл)пропан-1-ол як вихідні речовини. Використовували 3-(4-гідроксифеніл)-6-метокси-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он, який синтезували в прикладі 268.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,63-1,69 (8H, м), 2,01-2,04 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,71-2,74 (6H, м), 4,03 (3H, с), 4,09 (2H, т, J=6,1Гц), 7,05 (2H, д, J=8,8Гц), 7,14 (2H, д, J=6,6Гц), 7,45 (1H, д, J=1,0Гц), 8,76 (1H, с).

Приклад 276

3-{4-(3-азепан-1-ілпропокси)феніл}-2-метилпіrido[3,4-d]піримідин-4(3H)-он

Цільову сполуку одержували за способом прикладу 165, використовуючи 2-амінонікотинову кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-азепан-1-ілпропокси)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,62-1,65 (8H, м), 1,95-2,02 (2H, м), 2,35 (3H, с), 2,65-2,69 (6H, м), 4,09 (2H, т, J=6,3Гц), 7,07 (2H, д, J=11,7Гц), 7,15 (2H, д, J=12,2Гц), 7,42 (1H, дд, J=7,8, 4,9Гц), 8,59 (1H, дд, J=7,8, 2,0Гц), 8,99 (1H, кв, J=2,3Гц).

Приклад 277

5-фтор-2-метил-3-{4-(3-піролідин-1-ілбутоксифеніл)-4(3H)-хіназолінон (рацемічна суміш)

(1) Одержання 4-(3-піролідин-1-ілбутоксифеніл)аніліну (рацемічна суміш)

Цільову сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 3-піролідин-1-ілбутан-1-ол (рацемічна суміш) і 4-нітрофторбензол як вихідні речовини. 3-Піролідин-1-ілбутан-1-ол (рацемічна суміш) одержували способом, описаним в літературі [J. Org. Chem., 1949, Vol.14, p.862].

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,14 (3H, д, J=6,3Гц), 1,82-1,65 (5H, м), 2,10 (1H, м), 2,61-2,53 (5H, м), 3,41 (1H, ушир.с), 3,97 (2H, м), 6,64 (2H, д, J=9,0Гц), 6,75 (2H, д, J=9,0Гц).

(2) Одержання 5-фтор-2-метил-3-{4-(3-піролідин-1-ілбутоксифеніл)-4(3H)-хіназолінону (рацемічна суміш)

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-фторбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-піролідин-1-ілбутоксифеніл)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,17 (3H, д, J=6,8Гц), 1,79 (4H, м), 1,88 (1H, м), 2,15 (1H, м), 2,24 (3H, с), 2,61 (5H, м), 4,10 (2H, м), 7,05 (2H, д, J=9,0Гц), 7,08 (1H, м), 7,14 (2H, д, J=9,0Гц), 7,46 (1H, д, J=8,3Гц), 7,68 (1H, м).

Приклад 278

2-метил-3-[4-(3-піролідин-1-ілбутоксифеніл)-5-(трифторметил)-4(3Н)-хіназолінон (рацемічна суміш)

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-(трифторметил)бензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-піролідин-1-ілбутоксифеніл)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,17 (3Н, д, J=6,8Гц), 1,80 (4Н, м), 1,88 (1Н, м), 2,15 (1Н, м), 2,27 (3Н, з) 4,09 (2Н, м), 2,62 (5Н, м), 7,05 (2Н, д, J=9,0Гц), 7,16 (2Н, д, J=9,0Гц), 7,80 (1Н, т, J=7,8Гц), 7,87 (1Н, д, J=7,8Гц), 7,88 (1Н, д, J=7,8Гц).

Приклад 279

2,5-диметил-3-[4-(3-піролідин-1-ілбутоксифеніл)-4(3Н)-хіназолінон (рацемічна суміш)

Вказану в заголовку сполуку одержували за способом прикладу 18, використовуючи 2-аміно-6-метилбензойну кислоту, оцтовий ангідрид і 4-(3-піролідин-1-ілбутоксифеніл)анілін як вихідні речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, δ м.ч.): 1,17 (3Н, д, J=6,3Гц), 1,80 (4Н, м), 1,88 (1Н, м), 2,15 (1Н, м), 2,22 (3Н, с), 2,62 (5Н, м), 2,82 (3Н, с), 4,09 (2Н, м), 7,05 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,15 (2Н, д, J=8,8Гц), 7,21 (1Н, д, J=7,6Гц), 7,50 (1Н, д, J=7,6Гц), 7,59 (1Н, т, J=7,6Гц).

Приклади фармакологічних випробувань, в яких як сполуку, що випробовується, використовували 2-етил-3-[4-[3-(1-піперидиніл)пропокси]феніл]-4(3Н)-хіназолінон (сполука прикладу 1), представлені нижче.

(Приклад фармакологічного випробування 1: випробування інгібування сполучання аналога гістаміну)

Послідовність кДНК [Міжнародна Патентна Публікація WO 00/39164, опис], яка кодує гістаміновий H3 рецептор людини, клонували, використовуючи вектори експресії pCR2.1, pEF1x (продукт від Invitrogen) і pCI-neo (продукт від Promega Inc.). Одержані вектори експресії трансфікували в клітини хазяїна, HEK293 і CHO-K1 (American type culture collection), використовуючи катіонний ліпідний метод [Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol.84, p.7413 (1987)], і одержували, таким чином, клітини, експресуючі гістаміновий рецептор H3.

Препарат мембран, одержаний з клітин, які представляли гістаміновий рецептор H3, те, випробовували сполуку (сполука прикладу 1) і 20000імг/хв. [3Н]N-α-метилгістаміну (продукт від NEN) інкубували в буферному розчині для аналізу (50мМ буферного розчину Tris, рН 7,4) при 25°C протягом 2 годин і фільтрували на фільтрі з пористого скла GF/C. Після промивання з використанням 50мМ буферного розчину Tris, рН 7,4, визначали радіоактивність на скляному фільтрі. Визначали кількість неспецифічного сполучання в присутності 10мікроМ тіопераміду (продукт від SIGAM) і розраховували 50% інгібуючу концентрацію (значення ІK₅₀) сполуки, що випробовується, відносно специфічного сполучання N-α-метилгістаміну [Molecular Pharmacology, Vol.55, p.1101 (1999)]. Одержане в результаті значення ІK₅₀ для сполуки, що випробовується, становило 15нМ.

Як зазначено вище, сполука прикладу 1 сильно перешкоджала сполучанню N-α-метилгістаміну з гістаміновим рецептором H3 (аналог гістаміну).

(Приклад фармакологічного випробування 2: Випробування антагонізму, індукованого R-α-метилгістаміном - селективним агоністом гістамінового рецептора H3, що спостерігається в питній поведінці)

Під анестезією кетаміном/ксилазіном (74мг/кг і одноразове внутрішньочеревинне введення 11мг/кг) постійну напрямну канюлю (розмір 26, довжина 11мм) вставляли в ventriculus tertius самців щурів SD (віку 7-10 тижнів, 200-300г), використовуючи пристрій для стереотаксичного дослідження мозку, і фіксували за допомогою зубопротезної пластмаси. Положення кінчика напрямної канюли було в 2,2мм позаду від брегми і на глибині 8мм від поверхні черепа, посередині. Після 1 тижня періоду видужування в ventriculus tertius вводили R-α-метилгістамін (0,3мг/1мкл/голова, 30% розчин в пропіленгліколі). Випробовану сполуку (сполука прикладу 1), суспендовану у 0,5% водному розчині метилцелюлози, вводили перорально за 2 години до введення R-α-метилгістаміну і кількість питної води вимірювали через 1 годину після введення R-α-метилгістаміну. В результаті було виявлено, що сполука, що випробовується, (10мг/кг) демонструє істотне збільшення кількості питної води внаслідок введення R-α-метилгістаміну в ventriculus tertius.

(Приклад фармакологічного випробування 3: кінетичне випробування in vivo)

Випробовували сполуку (сполука прикладу 1) вводили перорально або внутрішньовенно самцям щурів SD (віку 7-10 тижнів, 200-400г), яким не давали їжу протягом ночі, і з хвостової вени брали приблизно 100мкл крові, використовуючи гепаринізовану капілярну трубку, в заданий час. Кров центрифугували (4°C, 6000об./хв, 10 хвилин) і одержували плазму. До плазми додавали трикратну кількість етанолу (що містить внутрішній стандарт), перемішували, залишали на 20 хвилин при -20°C і центрифугували (4°C, 10000об./хв., 10 хвилин). Надосадову рідину аналізували методом РХ/МС/МС і концентрацію в плазмі вимірювали методом з використанням відносної калібрувальної кривої В результаті було виявлено, що сполука, що випробовується, мала біодоступність 60% і період напівіснування в крові 6,3 години.

(Приклад фармакологічного випробування 4: випробування активності в мозку/цереброспінальній рідині)

Випробовували сполуку (сполука прикладу 1) вводили перорально або внутрішньовенно самцям щурів SD (віку 7-10 тижнів, 200-400г) і випускали кров з черевної аорти під анестезією ефіром, використовуючи шприц з гепариновою обробкою, в заданий час. Шкіру в потиличній частині голови розрізали, проколювали стоматологічною голкою розміру 30 G між шийними хребцями і вставляли в субарахноїдальний простір. 50-100мкл цереброспінальної рідини витягували за допомогою 1-мл шприца через трубку, сполучену з 30 G голкою, і витягували мозок. Зразок крові центрифугували (4°C, 6000об./хв., 10 хвилин) і до плазми додавали трикратну кількість етанолу (що містить внутрішній стандарт) і перемішували. До зразка мозку додавали 2мл води, гомогенізували, частину видалляли і додавали трикратну кількість етанолу (що містить внутрішній стандарт) і перемішували. Брали цереброспінальну рідину, додавали трикратну кількість етанолу (що містить внутрішній стандарт) і перемішували. Вказаний вище зразок залишали при -20°C протягом 20 хвилин, центрифугували (4°C, 12000хг, 10 хвилин), надосадову рідину аналізували методом РХ/МС/МС і концентрацію в плазмі, головному мозку і цереброспінальній рідині вимірювали методом з використанням відносної калібрувальної кривої. У результаті було виявлено, що сполука, що випробовується, мала інтрацеребральну концентрацію 3,16нмоль/г, концентрацію в цереброспінальній рідині 0,142мкМ і

концентрацію в плазмі 2,32мкМ на час 2 години після перорального введення (10мг/кг).

Промислова застосовність

Нове конденсоване 4-оксопіримідиновое похідне, представлене формулою (I), або його фармацевтично прийнятна сіль мають сильну антагоністичну дію відносно гістаміну або активність зворотного агоніста і тому є корисними для профілактики або лікування хвороб обміну речовин, таких як ожиріння, цукровий діабет, порушення гормональної секреції, гіперліпідемія, подагра і ожиріння печінки; захворювань системи кровообігу, таких як стенокардія, гостра і застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, кільцеподібний артеріосклероз, гіпертензія, захворювання нирок і порушення електролітного балансу; або захворювань центральної або периферичної нервової системи, таких як розлади сну або захворювання, що супроводжуються розладом сну (наприклад, ідіопатична гіперсомнія, гіперсомнія, що повторюється час від часу, природжена гіперсомнія, нарколепсія, періодичний рух кінцівок уві сні, синдром апное уві сні, порушення циркадного ритму, синдром хронічної втоми, порушення швидкого сну (REM-сну), старече безсоння, порушення санітарних норм сну у працюючих в нічну зміну, ідіопатичне безсоння, безсоння, що повторюється час від часу, природжене безсоння, депресія, відчуття тривоги і шизофренія), булімія, афективні розлади, епілепсія, деліріозний синдром, деменція, розлад дефіциту уваги/гіперактивності, погіршення пам'яті, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, когнітивний розлад, руховий розлад, дизестезія, дизосмія, резистентність до морфіну, наркозалежність, алкогольна залежність і тремор.