



ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 960557.1

(22) 31.07.1996

(31) 07/861030

(32) 31.03.1992

(33) US

(46) 30.09.2000, Бюл. №3

(86) PCT/US 93/02636 (26.03.1993)

(71)(73) Агурон Фармасьютикалз, Инк. (US)

(72) Стефен Э.Веббер, Тед М.Блекман, Джон Эттارد, Теренс Р.Джоунс, Майкл Д.Варни (US)

(56) EP 0459730 A2, 1991

EP 0373891 A2, 1990

EP 0365763 A1, 1990

EP 0316657 A1, 1989

SU 1299510 A3, 1987

(54) Хиназолиновые соединения или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтическая композиция

(57) Изобретение относится к хиназолиновым соединениям, проявляющим антитролиферативную активность, такую как противоопухолевое действие. Разработаны хиназолиновые соединения и соли, а также содержащие их фармацевтические композиции. Предпочтительные хиназолиновые соединения способны ингибиовать ферментативную тимидилатсингазу. 2 с., 17 з.п. ф-лы, 2 табл.

Изобретение предлагает некоторые хиназолиновые соединения, которые проявляют антитролиферативную активность, такую как противоопухолевая активность, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, ингибирующие рост и пролиферацию клеток высших организмов и микроорганизмов, таких как бактерии, дрожжи и грибы. Предпочтительные соединения настоящего изобретения способны ингибиовать ферментативную тимидилат-сингазу. Эффект от ингибиования ферментативной тимидилатсингазы включает действие, рассмотренное выше.

Большой класс антитролиферативных агентов включает соединения антиметаболитов. Особым подклассом антиметаболитов, известных как антифолаты или антифолы, являются антагонисты витамина, фолиевой кислоты. Обычно антифолаты очень напоминают структуру фолиевой кислоты и включают характерную часть фолиевой кислоты, n-бензоилглутамат. Глутаматная часть фолиевой кислоты несет при физиологических pH двойной отрицательный заряд. Поэтому это соединение и его аналоги имеют активную энергетическую транспортную систему для прохождения клеточной мембраны и проявления метаболического эффекта. С другой

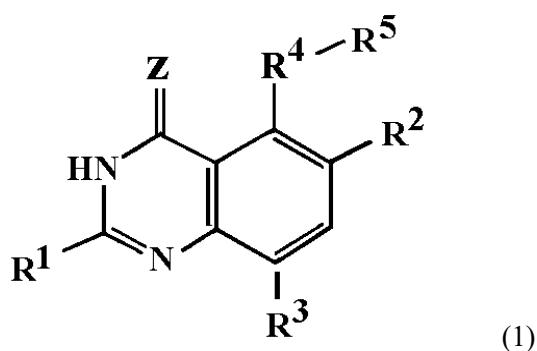
стороны, соединение без глутаматной группы может пассивно диффундировать в клетку.

Действительной мишенью для антифолата является ферментативная тимидилатсингтаза. Тимидилатсингтаза катализирует С-метилирование 2'-деоксиуридиоата ("dUMP") до получения 2'-деокситимидилата ("dTDP"). Эта одна-углеродная реакция переноса является решающей для деления клетки. Таким образом, синтезирован ряд фолатных аналогов и изучена их способность ингибировать ферментативную тимидилатсингтазу. Прототипный, специфичный, трудно-связывающий ингибитор тимидилат-сингтазы, 10-пропаргил-5,8-дидеазафолиевая кислота (T.R. Jones et al., "A Potent Antitumor Quinazoline Inhibitor of Thymidylate Synthetase Synthesis, Biological properties and Therapeutic Results in Mice", *Eur. J. Cancer* 17; 11 (1981)), показывает эффективность против рака яичников, печени и грудных желез, однако обладает тревожной токсичностью для печени и почек (A.H. Calvert et al., "A Phase I evaluation No. 10-propargyl-5,8-Dideazofolic Acid CB 3717", *J. Clin. Ancol.* 4: 1245 (1986)). С помощью выявления двух свойств в этом классе молекул (растворимость и способность к внутриклеточному образованию полиглутаматов) выделен лучший аналог второй генерации (ICI D1694).

Недавно разработаны несколько липофильных ингибиторов тимидилатсингтазы (см., например, E.M. Berman et al., "Substituted Quinazolinones as Anticancer Agents", пат. США №4857530, T.R. Jones et al., "Antiproliferative Cyclic Compounds", совместно ожидающая решения заявка США №07/432338, которая является продолжением заявки 07/251765 от 30 сентября 1988, M.D. Varney et al., "Antiproliferative Substituted Naphthalene Compounds", заявка США № 07/583970 от 17 сентября 1990; S.H. Reich et al., "Antiproliferative Substituted Tricyclic Compounds", заявка США №07/587666 от 25 сентября 1990; L.R. Hughes et al., "Anti-tumour Agents", европейская патентная заявка № 373891 от 12 декабря 1989; T.R. Jones et al., "Antifolate Quinazolines", заявка США №07/812274 от 20 декабря 1991).

Изобретение предлагает новые хиназолиновые соединения, проявляющие антипоплиферативную активность, как противоопухолевая. Эти соединения эффективно ингибируют рост и пролиферацию клеток высших организмов и микроорганизмов, таких как бактерии, дрожжи и грибы. Изобретение предлагает фармацевтические составы, содержащие эти соединения. Предпочтительные хиназолиновые соединения согласно изобретению пригодны для ингибирования ферментативной тимидилатсингтазы. Эффект от ингибирования ферментативной тимидилатсингтазы включает действие, рассмотренное выше.

Изобретение касается хиназолиновых соединений формулы 1



где:

R¹ означает водород, галоген, алкил, -OH, -O-алкил, -O-(арил или гетероарил), -S-алкил, -S-(арил или гетероарил), -NH₂, -NH-алкил, -N-(алкил)₂, -NHCCHO, -NHOH, -NHO-алкил, -NHNH₂, замещенный -NHNH₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(=NH)алкил, фторалкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, арил или гетероцикл;

R² и R³, которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой водород, галоген, алкил, циклоалкил, -OH, -O-алкил, -S-алкил, -NH₂, -NH-алкил, -N-(алкил)₂, -NHCCHO, -NO₂, -NHOH, -NHO-алкил, -NHNH₂, замещенный -NHNH₂, -CN, -CO₂H, -CO₂-алкил, -CONH₂, -CONH-алкил, -CONH-алкил, -CON(алкил)₂, -CSNH₂, -CSNH-алкил, -CSN(алкил)₂, -C(=NH)NH₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(=NH)алкил, -SO-алкил, -SO₂- алкил, фторалкил, -O-фторалкил, -S-фторалкил, -NHCO(алкил), -NHCO(фторалкил), -SO-фторалкил,

-SO₂-фторалкил, -SH, -SO₃H, -SO₂NH₂,

-SO₂NH(алкил), -SO₂N(алкил)₂, алкенил, алкинил, арил или гетероцикл;

Z означает O или S;

R⁴ представляет собой O, S, SO, SO₂, NH, N-алкил, CH₂, CH-алкил, CH-(арил или гетероарил), CHON, CHO-алкил, CHO-(арил или гетероарил), C(алкил)₂, C (арил или гетероарил)₂, C(алкил) (арил или гетероарил), CHS-алкил, CHS-(арил или гетероарил), C(OH)(алкил), C(OH)(арил или гетероарил), C(OH)(циклоалкил), N(OH), N-циклоалкил, N(арил или гетероарил), C(циклоалкил)₂, C(арил или гетероарил)(циклоалкил), C(алкил)(алкенил), C(алкил)(алкинил), C(алкенил)₂, C(алкинил)₂, C(алкинил) (арил или гетероарил), C(алкинил)(алкенил), C(циклоалкил)(алкинил), C(алкил) (арил или гетероарил), C(циклоалкил)(алкенил), C(циклоалкил)(алкинил), C(алкил) (арил или гетероарил), CH(циклоалкил), CH(алкенил), CH(алкинил), C(алкил)(циклоалкил), C(алкил)(O-алкил), C(алкенил)(O-алкил), C(алкинил)(O-алкил), C(алкил)(O-циклоалкил), C(алкенил)(O-циклоалкил), C(алкинил)(O-циклоалкил), C(арил или гетероарил)(O-алкил), C(арил или гетероарил)(O-циклоалкил), C(алкинил)(S-алкил), C(алкинил)(S-циклоалкил), C(алкенил)(S-алкил), C(алкенил)(S-циклоалкил), C(алкил)(S-алкил), C(алкил)(S-циклоалкил), C(арил или гетероарил), (S-алкил), C(арил или гетероарил) (S-циклоалкил), N(NH₂), N[NH(алкил)], N[N(алкил)₂], N[NH(циклоалкил)], N[N(алкил)(циклоалкил)], CH(NH₂), CH[NH(алкил)], CH[NH(циклоалкил)], CH[N(алкил)₂], CH[N(алкил)(циклоалкил)], CH[N(циклоалкил)₂], C(алкил)(NH₂), C(алкил)[NH(алкил)], C(алкил)[N(циклоалкил)₂], C(алкил)[NH(циклоалкил)], C(алкил)[N(алкил)₂], C(алкил)[N(алкил)₂], C(алкил)/[N-(алкил)(циклоалкил)], C(арил или гетероарил)(NH₂), C (арил или гетероарил)[NH(алкил)], C(арил или гетероарил)[NH(циклоалкил)], C(арил или гетероарил)[N(алкил)₂], C(арил или гетероарил)[N(циклоалкил)₂], или C(арил или гетероарил)[N(алкил) (циклоалкил)], и R⁵ является замещенной или незамещенной арил или гетероарил группой.

Используемый здесь термин “способное ингибировать ферментативную тимидилатсинтазу”, или другие подобные означают соединение, имеющее константу ингибирования тимидилатсинтазы (“TSKi”) менее или равной приблизительно 10⁻⁴М. Предпочтительные соединения, согласно изобретению, имеют TSKi величину в ряду менее, приблизительно, 10⁻⁵М, предпочтительно менее, приблизительно, 10⁻⁶М, особенно предпочтительно менее, приблизительно, 10⁻⁷М.

Тимидилатсинтаза является просто образцом активности хиназолиновых соединений изобретения. Действительно, некоторые соединения могут показывать антифолатную активность, кроме или даже в дополнение к ингибированию тимидилатсинтазы. Кроме того, некоторые соединения могут показывать антипролиферативную активность, обусловленную полностью другим местом действия, чем ингибирование метаболического пути фолиевой кислоты.

Некоторые хиназолиновые соединения, согласно изобретению, могут обладать одним или более асимметрическими атомами углерода и поэтому могут существовать в рацемической или оптически активной формах. Таким образом, изобретение имеет в виду включение рацемических форм хиназолиновых соединений этого изобретения так же, как и любых оптически активных их форм, которые обладают антиопухолевой активностью.

Используемый здесь термин “алкил” включает прямые или разветвленные алкильные группы. Аналогичное соглашение применяют и к другим основным терминам, таким как “алкенил”, “алкинил” и другие подобные. Кроме того, используемые здесь термины “алкил”, “алкенил”, “алкинил” и другие подобные включают замещенные и незамещенные группы.

Термин “алкил” означает группу, содержащую от одного до восьми, предпочтительно от одного до шести атомов углерода. Например, “алкил” может означать метил, этил, н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и другие подобные. Подходящие замещенные алкилы включают, но не ограничиваются этим, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторатил, 3-фторпропил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил и другие подобные.

Термин “алкенил” означает группы, содержащие от двух до восьми, предпочтительно от двух до шести атомов углерода. Например, “алкенил” может означать проп-2-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 2-метилпроп-2-енил, гекс-2-енил, гекс-5-енил, 2,3-диметилбут-2-енил и другие подобные. Термин “алкинил”, который также означает группы, содержащие от двух до восьми, предпочтительно от двух до шести атомов углерода, включает, но не ограничивается этим, проп-2-

инил, бут-2-инил, бут-3-инол, пент-2-инил, 3-метилпент-4-инил, гекс-2-инил, гекс-5-инил и другие подобные.

Используемый здесь термин “циклоалкил” означает группы, содержащие от трех до семи, предпочтительно от трех до шести атомов углерода. Пригодные циклоалкилы включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и другие подобные. Термин “гетероцикл”, который означает группы, содержащие один или более гетероатомов и предпочтительно от трех до семи атомов всего, включает, но не ограничивается этим, оксетан, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азиридин, азетидин, пирролидин, пиперидин, морфолин, пиперазин и другие подобные.

Заместитель “галоген”, согласно изобретению, может быть фтором, хлором, бромом или йодом.

Термин “арил” и “гетероарил”, используемый здесь, означает и моноциклические, и полициклические группы, которые могут быть или замещенные, или незамещенные. Например, употребительные арил группы включают фенил, 1,2,3,4-тетрагидрофуранил, нафтил, фенантрил, антрил, фенантро и другие подобные. Примерами обычных гетероарил колец являются 5-членные моноциклические группы, такие как тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, фурил, изотиазолил, фуразанил, изоксазолил, тиазолил и другие подобные, 6-членные моноциклические группы, такие как пиридинил, пиразинил, пиридининил, пириазинил, триазинил и другие подобные, и полициклические группы, такие как бензо[в]тиенил, нафто [2,3-в]тиенил, тиантренил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксатиенил, индолизинил, изоиндолил, индолил, индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, бензотиазол, бензимидазол, тетрагидрохинолин, циннолинил, птеридинил, карбазолил, бета-карболинил, фенантридинил, акридинил, перимидинил, фенантролинил, феназинил, изотиазолил, фенотиазинил, феноксазинил и другие подобные.

Как обсуждено выше, R¹ заместитель формулы 1 может означать водород, галоген, алкил, -OH, -O-алкил, -O-(арил или гетероарил), -S-алкил, -S-(арил или гетероарил), -NH₂, -NH-алкил, -N-(алкил)₂, -NHCCHO, -NHOH, -NHO-алкил, -NHNH₂, замещенный -NHNH₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(=NH)алкил, фторалкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, арил или гетероарил. Заместитель R¹ является предпочтительно метилом или амино группой.

R² и R³ заместители формулы 1, согласно изобретению, которые могут быть одинаковыми или различными, могут представлять собой водород, галоген, алкил, циклоалкил, -OH, -O-алкил, -S-алкил, -NH₂, -NH-алкил, -N-(алкил)₂, -NHCCHO, -NH₂, -NHOH, -NHO-алкил, -NHNH₂, замещенный -NHNH₂, -CN, -CO₂H, -CO₂-алкил, -CONH₂, -CONH-алкил, -CON(алкил)₂, -CSNH₂, -CNH-алкил, -CSN(алкил)₂, -C(=NH)NH₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(=NH)алкил, -SO-алкил, -SO₂-алкил, фторалкил, -O-фторалкил, -S-фторалкил, -NHCO(алкил), -NHCO(фторалкил), -SO-фторалкил, SO₂-фторалкил, -SH, -SO₃H, SO₂NH₂, -SO₂NH(алкил), -SO₂N(алкил)₂, алкенил, алкинил, арил или гетероцикл.

Заместитель R² предпочтительно является водородом или метилом, этилом, гидрокси, метокси, хлором или трифторметилом.

Более предпочтительно R² означает водород или метил, хлор или трифторметил группу. Заместитель R³ предпочтительно является водородом.

Заместитель Z формулы 1, согласно изобретению, является или кислородом, или серой. В предпочтительном воплощении заместитель означает кислород.

Заместитель R⁴ формулы 1, согласно изобретению, может означать кислород, серу, SO, SO₂, NH, N-алкил, CH₂, CH-алкил, CH-(арил или гетероарил), CHON, CHO-алкил, CHO-(арил или гетероарил), C(алкил)₂, C(арил или гетероарил)₂, C(алкил)(арил или гетероарил), CHS-алкил, CHS-арил, C(OH)(алкил), C(OH)(арил или гетероарил), C(OH)(циклоалкил), N(OH), N-циклоалкил, N(циклоалкил) SO₂, N(арил или гетероарил), C(циклоалкил)₂, C(арил или гетероарил) (циклоалкил), C(алкил) (алкенил), C(алкил)(алкинил), C(алкенил)₂, C(алкинил)(арил или гетероарил), C(алкинил)(алкенил),

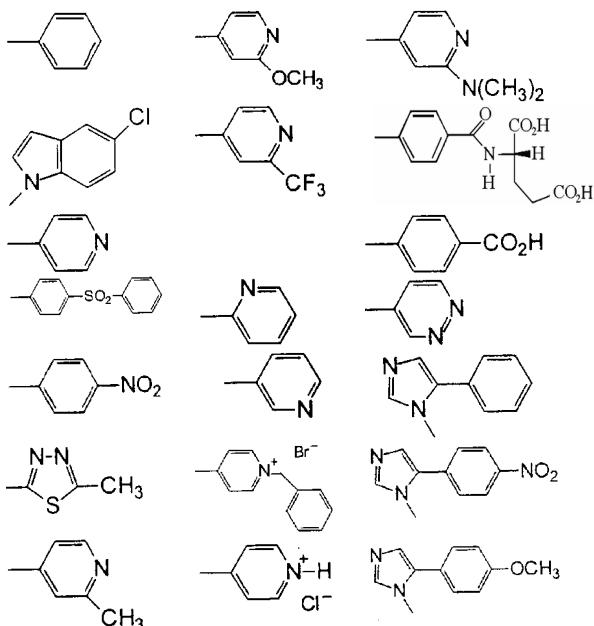
C(алкенил)(арил или гетероарил), C(циклоалкил) (алкенил), C(циклоалкил) (алкинил), C(алкил) (арил или гетероарил), CH(циклоалкил), CH(алкенил), CH(алкинил), C(алкил) (циклоалкил), C(алкил)(O-алкил), C(алкенил)(O-алкил), C(алкинил)(O-алкил), C(алкил)(O-циклоалкил), C(алкенил)(O-циклоалкил), C(алкинил) (O-циклоалкил), C(арил или гетероарил)(O-алкил), C(арил или гетероарил)(O-циклоалкил), C(алкенил) (S-алкил), C(алкинил)(S-циклоалкил), C(алкенил)(S-алкил), C(алкенил)(S-циклоалкил), C(алкил)(S-алкил), C(алкил)(S-циклоалкил), C(арил или гетероарил)(S-алкил), C(арил или гетероарил)(S-циклоалкил), N(NH₂), N[NH(алкил)], N[N(алкил)₂], N[NH(циклоалкил)], N[N(алкил)(циклоалкил)], CH(NH₂), CH[NH(алкил)], CH[NH(циклоалкил)], CH[N(алкил)₂], CH[N(алкил)(циклоалкил)], CH[N(циклоалкил)₂], C(алкил)(NH₂), C(алкил)[NH(алкил)], C(алкил)[N(циклоалкил)₂], C(алкил)[NH(циклоалкил)], C(алкил)[N(алкил)(циклоалкил)], C(алкил)[N(алкил)₂], C(арил или гетероарил)(NH₂), C(арил или гетероарил)NH(алкил), C(арил или гетероарил)[NH(циклоалкил)], C(арил или гетероарил)[N(алкил)₂], C(арил или гетероарил)[N(циклоалкил)₂], или C(арил или гетероарил)[N(алкил)(циклоалкил)].

Заместитель R⁴ является предпочтительно кислородом, серой или метиленом, C=O, NH, NCH₃, CH(OH) или C(OH)(фенил) группой. Более предпочтительно заместитель R⁴ означает серу.

Заместитель R⁵ формулы 1 может быть любым из большого ряда арильных или гетероарильных соединений, включая, но не ограничиваясь этим, арильные или гетероарильные кольца, обсуждаемые ранее. Заместитель R⁵ может быть незамещенным или замещенным. Подходящие заместители R⁵ включают широкое разнообразие электронодонорных и электроноакцепторных заместителей. Используемый здесь термин “электроноакцепторный” включает, но не ограничивается этим, группы, такие как -NO₂, -CF₃, -CN, карбокси, галоген, -SO₂R⁶, где R⁶ означает алкил, арил или гетероарил группу, определенные выше, или R⁶ является -NR₇R₈ группой, где R₇ и R₈ представляют собой алкил группы, и другие подобные. Термин “электронодонорный” включает, но не ограничивается этим, группы, такие как -NH₂, -NH-(алкил), -NHOH, -NHNH₂, -O-(алкил), -S-(алкил), -NR⁷R⁸, где R⁷ и R⁸ означает алкил группы, и другие подобные.

Типичными заместителями R⁵ являются галоген, гидрокси, алкокси, алкил, гидроксиалкил, фторалкил, амино, -NH-(алкил), -N-(алкил)₂, -CO-аминокислота, -CN, -NO₂, -CF₃, карбалкокси, карбамил, карбонил, карбокси, карбониламинокислоты, -SO₂NHCO, SO₂-аминокислота, сульфониламинокислоты, сульфамил, сульфанилил, сульфидрил, сульфино, сульфинил, сульфо, сульфонамидо, сульфонил, (алкил)тио, замещенный или незамещенный фенилсульфонил, фенилмеркапто, фосфазо, фосфинико, фосфино, фосфо, фосфоро, фосфорозо, меркаптоарил и другие подобные.

Особенно предпочтительные структуры для R⁵ включают:



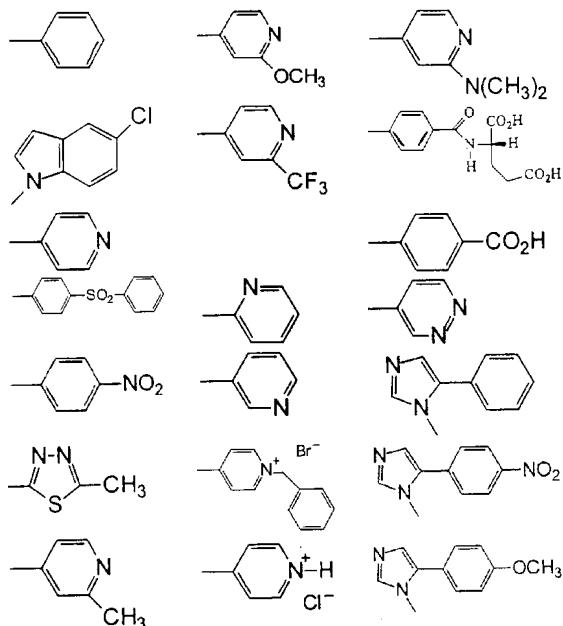
Предпочтительный класс соединений, согласно изобретению, включает соединения формулы 1, где R^3 является водородом. Особенно предпочтительными соединениями этого класса являются соединения, где Z означает кислород.

Другой предпочтительный класс соединений изобретения включает соединения формулы 1, в которых R^3 является водородом и R^1 является или метилом, или амино группой. Особенно предпочтительными соединениями этого класса являются такие соединения, где Z является кислородом.

Другим предпочтительным классом изобретения являются такие соединения формулы 1, в которых R^3 означает водород и R^2 означает водород или метил, этил, гидрокси или метокси группу. Более предпочтительно, R^2 является водородом или метил группой. Особенно предпочтительными соединениями этого класса являются соединения, где Z является кислородом.

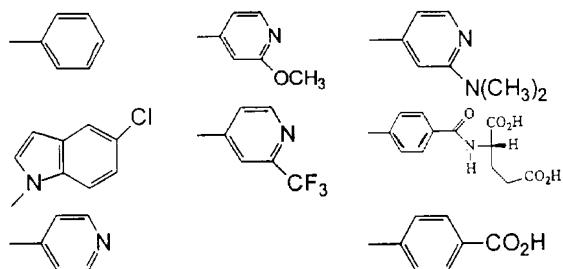
Другим предпочтительным классом соединений изобретения являются такие соединения формулы 1, где R^3 означает водород и R^4 означает кислород, серу или метилен, $C=O$, $CH(OH)$ или $C(OH)(phenil)$ группу. Более предпочтительно, когда R^4 является серой. Особенно предпочтительными соединениями этого класса являются соединения, где Z является кислородом.

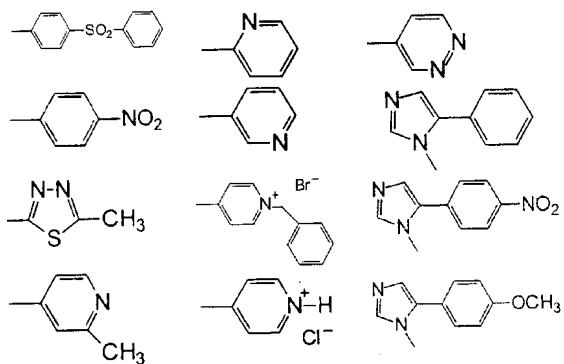
Другим предпочтительным классом соединений изобретения являются соединения формулы 1, где R^3 является водородом и R^5 является одной из следующих структур:



Особенно предпочтительны соединения этого класса, у которых Z является кислородом.

Другим предпочтительным классом соединений изобретения являются соединения формулы 1, где R^3 означает водород, R^1 означает или метил, или амино группу, R^2 является водородом или метилом, этилом, гидрокси или метокси группой, R^4 означает кислород, серу или метилен, $C=O$, $CH(OH)$ или $C(OH)(phenil)$ группу и R^5 является одной из следующих структур:





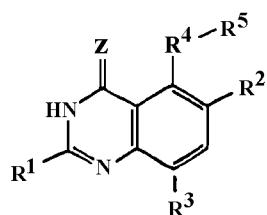
Особенно предпочтительными соединениями этого класса являются соединения, где Z является кислородом.

Согласно предпочтительному воплощению изобретения R^6 означает водород, R^1 является или метилом, или амино группой, R^2 означает водород или метил группу, R^4 представляет серу и R^5 является одним из колец, рассмотренных в предшествующих пунктах. Особенно предпочтительными соединениями этого класса являются соединения, где Z означает кислород.

Особенно предпочтительные соединения изобретения проиллюстрированы ниже в таблице 1.

Особенно предпочтительны соединения 14A, 24A и 25A.

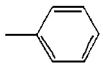
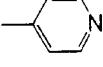
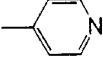
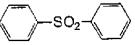
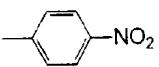
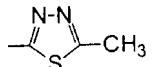
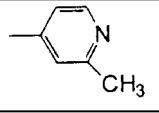
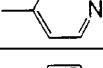
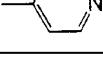
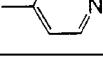
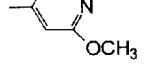
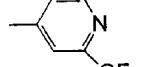
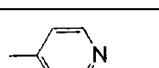
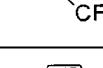
Таблица 1

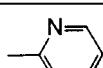
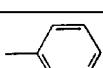


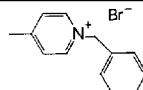
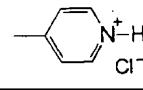
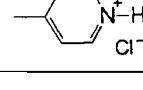
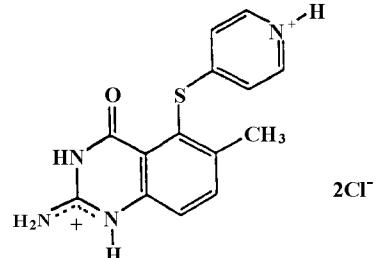
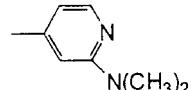
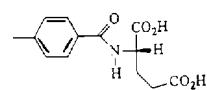
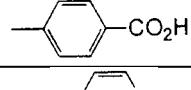
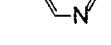
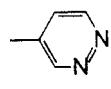
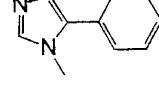
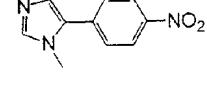
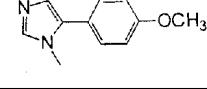
где R^3 означает H, и

R^1	R^2	R^4	R^5
1	2	3	4
1A) CH_3	H	O	
2A) CH_3	H	S	
3A) CH_3	H	CH_2	

1	2	3	4
4A) CH_3	H	$C=O$	
5A) CH_3	H	$CH(OH)$	

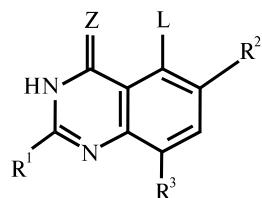
6A) CH ₃	H	C(OH)(Ph)	
7A) CH ₃	H	S	
8A) CH ₃	CH ₃	S	
9A) CH ₃	CH ₃	S	
10A) CH ₃	CH ₃	S	
11A) CH ₃	CH ₃	S	
12A) CH ₃	CH ₃	S	
13A) CH ₃	OCH ₃	S	
14A) NH ₂	CH ₃	S	
15A) CH ₃	OH	S	
16A) CH ₃	CH ₃	S	
17A) CH ₃	CH ₃	S	
18A) NH ₂	CH ₃	S	
19A) CH ₃	CH ₂ CH ₃	S	

1	2	3	4
20A) CH ₃	H	S	
21A) CH ₃	CH ₃	S	

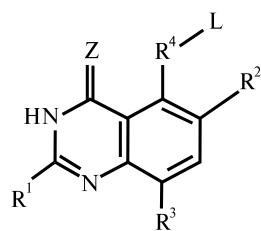
22A) CH ₃	H	S	
23A) CH ₃	CH ₃	S	
24A) NH ₂	CH ₃	S	
25A)			
26A) CH ₃	CH ₃	S	
27A) CH ₃	CH ₃	S	
28A) CH ₃	CH ₃	S	
29A) CH ₃	CH ₃	S	
30A) NH ₂	CH ₃	S	
31A) CH ₃	H	CH ₂	
32A) CH ₃	H	CH ₂	
33A) CH ₃	H	CH ₂	

Другой аспект изобретения касается способов получения хиназолиновых соединений формулы 1 с антипролиферативной активностью.

Один из способов изобретения для получения хиназолиновых соединений формулы 1 включает реакцию замещения для соединения формулы:



или

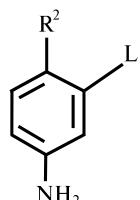


где Z и $R^1 - R^3$ имеют те же значения, что определены предварительно, и L является удаляемой группой, с соответствующим соединением для замены удаляемой группы на требуемый $-R^4 - R^5$ заместитель для случая (i) или на соответствующий R^5 заместитель в случае (ii). Способ проводят при широко варьирующихся условиях, но обычно этот процесс выполняют в присутствии соответствующего основания, растворителя и катализатора при температуре, изменяющейся от приблизительно 70°C до приблизительно 165°C, предпочтительно от приблизительно 80°C до приблизительно 140°C, особенно предпочтительно от приблизительно 90°C до приблизительно 100°C.

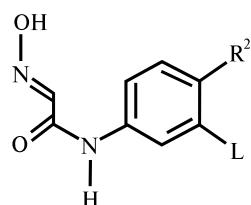
Удаляемые группы, пригодные для использования в этом способе так же, как и для использования в других способах изобретения, включают атомы галогена, такие как Br, Cl, F и I.

Предпочтительный способ получения хиназолиновых соединений формулы 1, обладающих антипролиферативной активностью, где Z и $R^1 - R^5$ имеют ранее определенные значения, включает стадии:

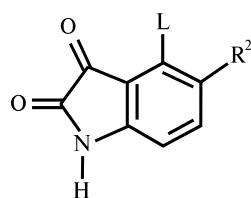
(1) реакция соединения формулы:



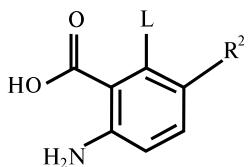
где L является удаляемой группой, например атомом галогена, таким как Br, Cl, F и I и R^2 имеет ранее определенные значения, с гидрохлоридом гидроксиламина и хлоральгидратом с образованием изонитрозоацетанилида формулы



(2) обработка изонитрозоацета-нилида стадии (1) серной кислотой, затем льдом и очистка этанолом с получением изатинового соединения формулы:



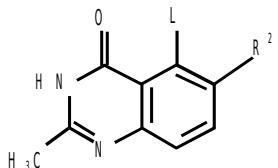
(3) реакция изатинового соединения, полученного на стадии (2), с водной щелочной перекисью, такой как водный раствор NaOH и H_2O_2 до образования соединения о-аминобензойной кислоты формулы



(4) реакция соединения О-аминобензойной кислоты, полученного на стадии (3), с уксусным ангидридом до образования ацетилантранильного соединения формулы



(5) реакция ацетилантранильного соединения, полученного на стадии (4), с безводным аммиаком, с последующей обработкой NaOH, затем соляной кислотой до образования хиназолина формулы



(6) реакция замещения для хиназолинового соединения, полученного на стадии (5), обеспечивающая замену удаляемой группы L одним из требуемых R⁴-R⁵ заместителей, описанных предварительно, и таким образом получение соединения формулы 1.

Стадию (1) могут выполнять при широко изменяющихся условиях, но обычно она проводится в присутствии воды, хлоральгидрата, соляной кислоты, сульфата натрия и гидрохлорида гидроксиламина при температуре, изменяющейся от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C, предпочтительно от приблизительно 20°C до приблизительно 100°C и более предпочтительно при приблизительно 100°C.

Стадия (2) может выполняться при широко изменяющихся условиях, но обычно она проводится в присутствии концентрированной H₂SO₄ при температуре, изменяющейся от приблизительно 50°C до приблизительно 100°C, предпочтительно от приблизительно 65°C до приблизительно 100°C и более предпочтительно при приблизительно 80°C.

Стадия (3) может проводиться при широко изменяющихся условиях, но обычно она выполняется в присутствии воды, гидроокиси натрия и пероксида водорода при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 80°C, предпочтительно от приблизительно 20°C до приблизительно 80°C и более предпочтительно при приблизительно 80°C.

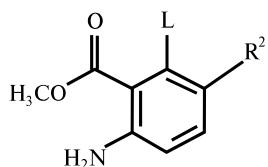
Стадия (4) может проводиться при широко изменяющихся условиях, но обычно она выполняется в присутствии уксусного ангидрида при температуре, изменяющейся от приблизительно 70°C до приблизительно 140°C, предпочтительно от приблизительно 100°C до приблизительно 140°C и более предпочтительно при приблизительно 140°C.

Стадия (5) может проводиться при широко изменяющихся условиях, но обычно она выполняется в присутствии аммиака при температуре, изменяющейся от приблизительно -33°C до приблизительно 20°C, предпочтительно при приблизительно 20°C.

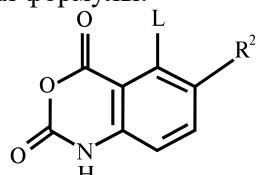
Стадия (6) может выполняться при широко изменяющихся условиях, но обычно проводится она в присутствии соответствующего основания, растворителя и катализатора при температуре, изменяющейся от приблизительно 70°C до приблизительно 165°C, предпочтительно от приблизительно 80°C до приблизительно 140°C и более предпочтительно от приблизительно 90°C до приблизительно 100°C.

Модификация шести стадий процесса, обсужденного выше, включает альтернативные стадии:

(5a) обработка ацетилантранилового соединения, полученного на стадии (4), MeOH с последующей обработкой соляной кислотой до получения соединения формулы:

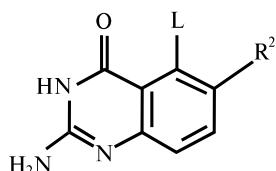


(5a') обработка о-аминобензойной кислоты, полученной на стадии (3), фосгеном или трифосгеном до образования соединения формулы:



которое далее обрабатывают метанолом,

(5b) реакция продукта стадии (5a) или (5a') с гидрохлоридом хлорформамида до получения хиназолинового соединения формулы:



затем образовавшееся хиназолиновое соединение по реакции замещения, приведенной в стадии (6), описанной ранее, превращают в соединение формулы.

Стадию (5a) могут выполнять при широко изменяющихся условиях, но обычно проводят (i) в присутствии метанола при температуре, изменяющейся от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C, предпочтительно от приблизительно 20°C до приблизительно 70°C и наиболее предпочтительно при приблизительно 70°C и затем (ii) в присутствии концентрированной соляной кислоты при температуре, изменяющейся от приблизительно 70°C до приблизительно 100°C, более предпочтительно при приблизительно 100°C.

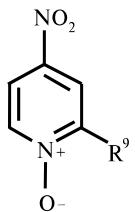
Стадию (5a') могут проводить при широко изменяющихся условиях, но обычно выполняют (i) в присутствии трифосгена при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 20°C, и затем (ii) в присутствии метанола при температуре от приблизительно 0°C до 70°C, более предпочтительно при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 20°C и наиболее предпочтительно при приблизительно 20°C.

Стадия (5b) может проводиться при широко изменяющихся условиях, но обычно ее выполняют в присутствии диглима и гидрохлорида хлорформамида при температуре от приблизительно 100°C до приблизительно 175°C, предпочтительно от приблизительно 160°C до 175°C и особенно предпочтительно при приблизительно 170°C.

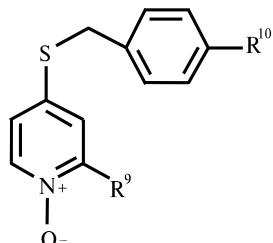
Большое внимание уделяется получению хиназолинового соединения (5b). Для этого стадию (6) выполняют в присутствии 4-тиопиридинового аниона, полученного в присутствии гидрида натрия, бромида меди (2) и окиси меди (1). Предпочтительный способ получения анионов 4-тиопиридинов для использования в этом изобретении включает реакцию 4-меркаптопиридинина с NaN в безводном N,N-диметилацетамиде. Процесс получения 4-тиопиридинов может проводиться при широко варьирующихся условиях, но обычно выполняют в присутствии гидрида натрия и диметилформамида при температуре от приблизительно -20°C до приблизительно 20°C, предпочтительно от приблизительно 0°C до приблизительно 20°C, более предпочтительно при приблизительно 20°C.

Другой особенно предпочтительный способ изобретения для получения хиназолиновых соединений формулы 1 включает стадии:

(1) реакция соединения формулы

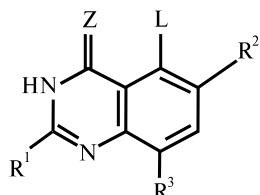


где R⁹ заместитель является водородом, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, N(CH₃)₂ и другими подобными, с бензилмеркаптаном до образования соединения формулы:

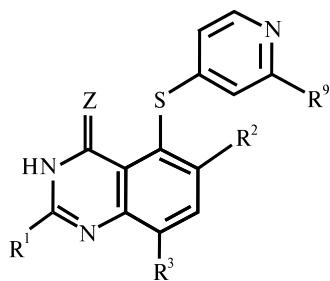


где заместитель R¹⁰ означает водород или -OCH₃,

- (2) восстановление продукта стадии (1),
- (2) снятие защиты у продукта стадии (2), и
- (3) реакция продукта стадии (3) с соединением формулы:



где Z и R¹ - R³ имеют определенные ранее значения, L - удаляемая группа до получения соединения формулы:



Стадию (1) этого способа могут проводить при широко изменяющихся условиях, но обычно выполняют в присутствии соответствующего основания и растворителя при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 80°C, предпочтительно от приблизительно 0°C до 20°C.

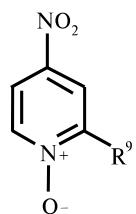
Стадию (2), стадию восстановления, могут выполнять при широко изменяющихся условиях, но обычно проводят в присутствии PCl₃ и CHCl₃ при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 80°C, предпочтительно от приблизительно 20°C до приблизительно 80°C и более предпочтительно при приблизительно 20°C.

Стадию (3), стадию снятие защиты, могут проводить при широко изменяющихся условиях, но обычно выполняют в присутствии соответствующего растворителя и металла или соли металла при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 20°C , предпочтительно от приблизительно -78°C до приблизительно 0°C и более предпочтительно от приблизительно -33°C до приблизительно 0°C .

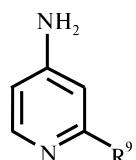
Стадию (4), могут проводить при широко изменяющихся условиях, но обычно выполняют в присутствии диметилацетамида, гидрида натрия, бромида меди (1) и окиси меди (1) при температуре от приблизительно 70°C до приблизительно 165°C , предпочтительно от приблизительно 90°C до приблизительно 100°C и особенно предпочтительно при приблизительно 90°C .

Другой способ в сравнении с четырехстадийным способом, приведенным выше, включает стадии:

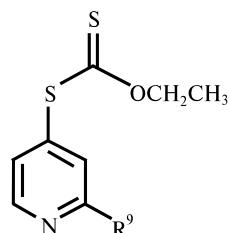
(1) восстановление соединения формулы:



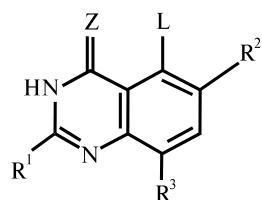
с образованием соединения формулы



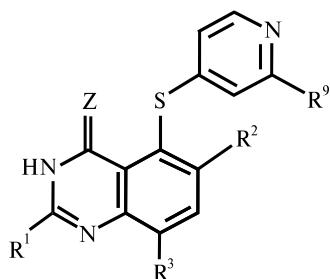
(2) реакция продукта стадии (1) с ксантогенатом до получения соединения формулы:



(3) гидролиз продукта стадии (2) и последующая реакция с соединением формулы:



где Z и R¹-R³ имеют определенные ранее значения и L является удаляемой группой, в присутствии N,N-диметилацетамида, бромида меди (1) и окиси меди (1) до получения соединения формулы:



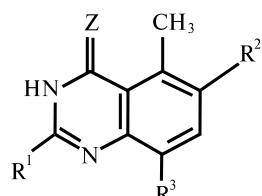
Стадию (1), стадию восстановления, могут проводить при широко изменяющихся условиях, но обычно выполняют в присутствии водорода (газа), соответствующего растворителя и катализитического количества палладия, предпочтительно при комнатной температуре, приблизительно 20°C. Конечно, в некоторых случаях могут быть использованы повышенные температуры для ускорения реакции.

Стадию (2) могут проводить при широко изменяющихся условиях, но обычно выполняют в присутствии водной кислоты и Na₂NO₂ с последующей обработкой ксантогенатом калия при температуре от приблизительно -40°C до приблизительно 20°C, предпочтительно от приблизительно 0°C до приблизительно 5°C и более предпочтительно при приблизительно 0°C.

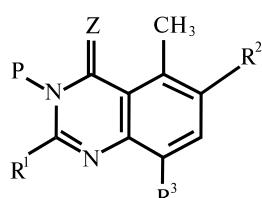
Гидролиз стадии (3) могут выполнять при широко изменяющихся условиях, но предпочтительно проводят с NaOH/CH₃OH при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 20°C. Следующую после гидролиза реакцию стадии (3) также проводят при широко изменяющихся условиях, но обычно выполняют в присутствии соответствующего основания, растворителя и катализатора при температуре от приблизительно 70°C до приблизительно 165°C, предпочтительно от приблизительно 90°C до приблизительно 100 °C и более предпочтительно при приблизительно 90°C.

Другой предпочтительный способ получения хиназолинового соединения формулы 1, где Z и R¹-R⁵ имеют определенные ранее значения, включает стадии:

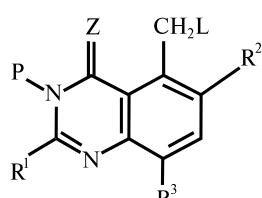
(1) реакция соединения формулы



где R¹-R³ имеют ранее определенные значения, с соединением, пригодным для введения защитной группы P, до образования соединения формулы:

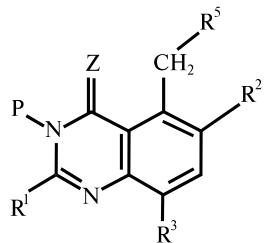


(2) превращение продукта стадии (1) до соединения формулы:



где L является удаляемой группой,

(3) реакция замещения хиназолинового соединения стадии (2) с образованием соединения формулы:



где R^5 имеет значения, определенные ранее, и

(4) снятие защиты у продукта стадии (3).

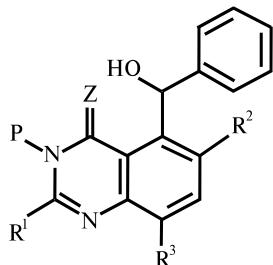
Стадию (1) описанного ранее процесса могут проводить при широко изменяющихся условиях, но обычно выполняют в присутствии соответствующих алкил или ацил галогенида, основания и растворителя при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 20°C , предпочтительно при приблизительно 20°C .

Хотя для описанного выше процесса может быть использовано в качестве защитной группы Р разнообразие заместителей, защитная группа Р предпочтительно означает $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OC(O)}^t\text{Bu}$ или CO^tBu группы. Согласно предпочтительному воплощению Р является $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Стадия (2), стадия превращения, может проводиться при широко изменяющихся условиях для того, чтобы обеспечить широкое разнообразие удаляемых групп, но предпочтительно выполняется в присутствии N-бромсукцинида, брома, N-хлорсукцинида или N-иодсукцинида при температуре от приблизительно 20°C до приблизительно 100°C , предпочтительно от приблизительно 50°C до приблизительно 100°C и более предпочтительно при приблизительно 80°C . В предпочтительном воплощении процесс выполняют в присутствии N-бромсукцинида. CCl_4 и света.

Стадию (3) могут проводить при широко изменяющихся условиях, но обычно выполняют в присутствии соответствующих нуклеофилов, основания и растворителя при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 50°C , предпочтительно от приблизительно 20°C до приблизительно 100°C и более предпочтительно при приблизительно 20°C .

В предпочтительном воплощении этого процесса стадию (3) выполняют реакцией продукта стадии (2) с NaOEt (этилат натрия) и 2-нитропропаном с последующей обработкой фенилмагнием до образования соединения формулы:

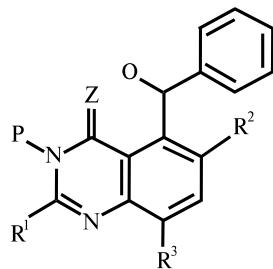


По другому воплощению стадию (3) проводят реакцией продукта стадии (2) с 5-хлориндолом.

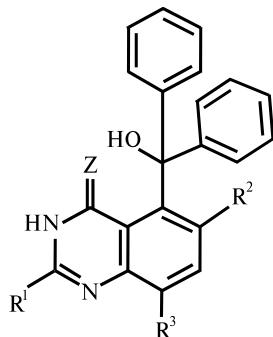
Стадию (4), которая может выполняться при широко изменяющихся условиях, обычно проводят в присутствии соответствующего кислого или щелочного фторида при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C , предпочтительно от приблизительно 20°C до приблизительно 100°C и более предпочтительно при приблизительно 20°C .

Материалы и условия на стадии (4) по снятию защитной групп зависят от разнообразных факторов. Конечно, одним из факторов является заместитель, используемый в качестве защитной группы Р. Например, если Р является $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ группой, то стадия (4) предпочтительно выполняется реакцией продукта (3) с тетрабутиламмонийфторидом.

В модификации способа, описанного выше, до стадии (4) снятия защитной группы продукт стадии (3) окисляют до образования соединения формулы



затем вслед за стадией (4) снятия защитной группы продукт стадии (4) реагирует с фениллитием до образования соединения формулы:



Как показано выше, может быть необходимо использовать защитные группы или до, или после, или в течение процесса получения соединения изобретения.

Подходящей защитной группой азота кольца, например, входящего в гетероциклический остаток, является, например, пивалоилоксиметил группа, которая может удаляться гидролизом с основанием, таким как гидроокись натрия, трет-бутилоксикарбонил группа, которая может удаляться гидролизом с кислотой, такой как соляная или трифторуксусная кислота, или с основанием, таким как тетра-*n*-бутиламмонийфторид («TBAF») или гидроокись лития; метоксиметил группа, которая может удаляться соляной кислотой и *n*-толуолсульфокислотой, или 2-(триметилсилил) этоксиметил группа, которая может удаляться TBAF или кислотой, такой как соляная кислота.

Подходящей защитной группой для гидроксил группы является, например, этерифицирующая группа, такая как ацетил или бензоил группа, которая может быть удалена гидролизом с основанием, таким как гидроокись натрия. Альтернативно, если присутствуют в исходном материале другие группы, не содержащие алкенильной или алкинильной группы, то защитная группа может быть, например, альфа-арилалкильной группой, такой как бензильная группа, которая может удаляться гидрированием в присутствии катализатора, такого как палладий на углероде или никель Ренея. Дополнительной защитной группой для гидроксильной группы является группа, такая как трет-бутилдифенилсилил (-Si-трет-Bu-Ph₂), которая может удаляться обработкой TBAF.

Подходящей защитной группой для меркаптогруппы является, например, этерифицирующая группа, такая как ацетил группа, которая удаляется гидролизом с основанием, таким как гидроокись натрия.

Пригодной защитной группой для амино группы может быть, например, алкилкарбонил группа, такая как ацетил группа (CH₃CO-), которая может быть удалена обработкой водной неорганической кислотой, такой как азотная, серная или соляная кислота. Другой защитной группой для амино группы является алcoxискарбонил группа, такая как метоксикарбонил или трет-бутилоксикарбонил группа. Эти группы могут быть удалены при обработке органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

Подходящей защитной группой для первичной амино группы является, например, ацетил группа, которая может быть удалена обработкой водной неорганической кислотой, такой как азотная, серная или соляная кислота, или фталоил группа, которая может быть удалена обработкой алкиламином, таким как диметиламинопропиламином, или гидразином.

Пригодной защитной группой для карбокси группы может быть эфирная группа, например, метил или этил группа, которая может быть удалена гидролизом с основанием, таким как гидроокись натрия. Другой защитной пригодной группой является трет-бутил группа, которая может быть удалена обработкой органической кислотой, такой как трифтормукусная кислота.

В то время как предпочтительные способы получения антипролиферативных соединений изобретения подробно описаны, по предшествующим работам видно, что разнообразные другие способы, так же как и изменения, и модификации представленных способов, могут быть использованы для получения соединений изобретения.

Антипролиферативные хиназолиновые соединения изобретения, которые могут быть использованы в фармкомпозициях изобретения, включают все эти описанные выше соединения, так же как и фармацевтически приемлемые соли этих соединений. Фармацевтически приемлемые кислые соли соединений изобретения, содержащих основную группу, образуются с сильными или умеренно сильными органическими или неорганическими кислотами в присутствии основного амина с помощью известных методов. Примерами кислых солей, которые включены в это изобретение, являются: (1) соли органических кислот, такие как малеат, фумарат, лактат, оксалат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, тартрат, глюкуронат, цитрат и ацетат, и (2) соли неорганических кислот, такие как гидробромид, гидрохлорид, гидросульфат, фосфат и нитрат. Фармацевтически приемлемые основные соли соединений изобретения, содержащих кислотные группы, получают известными методами из органических и неорганических оснований, которые включают нетоксичные основания щелочных и щелочноземельных металлов, например, гидроокиси кальция, натрия и калия, гидроокиси аммония, и нетоксичные органические основания, такие как триэтиламин, бутиламин, пиперазин и три(гидроксиметил)метиламин.

Как указано выше, соединения изобретения обладают антипролиферативной активностью, свойство, которое выражается в форме противоопухолевой активности. Соединение изобретения может действовать само по себе или может применяться как пропрепарат, который превращается *in vivo* в действующее соединение. Предпочтительные соединения изобретения действуют как ингибиторы ферментативной тимидилатсинтазы. Особенно предпочтительны соединения, которые действуют как ингибиторы роста клеток линии L1210, линии лейкемических клеток мышей, которые могут быть выращены в культурах тканей. Такие соединения изобретения также ингибируют рост бактерий, таких как грамм-отрицательных бактерий *Escherichia coli*, которые могут быть выращены в культуре. Соединения изобретения могут также ингибировать рост бактерий.

Антипролиферативные соединения изобретения, также как и их фармацевтически приемлемые соли, могут быть включены в удобные препаративные формы, такие как капсулы, таблетки или препараты для инъекций. Могут быть использованы твердые или жидкие фармацевтически приемлемые носители. Твердые носители включают крахмал, лактозу, дигидрат сульфата кальция, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеарат магния и стеариновую кислоту. Жидкие носители включают сироп, арахисовое масло, оливковое масло, солевой раствор и воду.

Аналогично носитель или разбавитель могут включать материал, обеспечивающий пролонгированное высвобождение, такой как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат, один или в смеси с парафином. При использования жидкого носителя препаративная форма может быть в виде сиропа, эликсира, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы, стерильной жидкости для инъекций (например, раствора), как, например, ампулы, или в виде водной или неводной жидкой сусpenзии.

Фармацевтические препаративные формы получают по обычным методикам с использованием таких стадий, как смешение, гранулирование или прессование, если необходимо получить таблетки, или смешение, наполнение и растворение ингредиентов, если уместно для того, чтобы получить требуемые продукты для орального, парентерального, местного, внутривагинального, внутриносового, внутрибронхиального, внутриглазного, внутриушенного и ректального введения.

Кроме того, фармкомпозиции изобретения могут включать одно или более соединений, которые являются антиопухолевыми агентами, такие как ингибиторы деления клеток (например, винбластин), алкилирующие агенты (например, цис-платин, карбоплатин и циклофосфамидин), ингибиторы дигидрофолатредуктазы (например, метотрексат, пиритрексим и триметрексат), другие ингибиторы тимицилатсинтазы, антиметаболиты (например, 5-фторурацил и цитозинарабинозид), интеркаляционные антибиотики (например, адриамицин и блеомицин), ферменты (например, аспарагиназа), ингибиторы топоизомеразы (например, этопозид) или модификаторы биологической ответной реакции (например, интерферон).

Фармсоставы изобретения могут также включать одно или более соединений, являющихся антифунгальными, антипаразитическими, антипсориазными и антикокковыми агентами. Примерами антибактериальных агентов являются, например, сульфонамиды, такие как сульфаметоксазол, сульфадиазин, сульфаметер или сульфадоксин, ингибиторы дигидрофолатредуктазы, такие как триметоприм бромдиаприм, или триметрексат, пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, бактериостатические ингибиторы синтеза протеинов, хиналинкарбоновые кислоты и их конденсированные изотиазолиновые аналоги.

Другим аспектом изобретения является терапевтический способ ингибирования роста и пролиферации клеток высших организмов и микроорганизмов, такой способ включает введение реципиенту позвоночному животному (например, млекопитающим или птицам) эффективного количества соединения изобретения. Особенно предпочтителен терапевтический способ, включающий введение реципиенту эффективного количества соединения изобретения для ингибирования ферментативной тимицилатсинтазы. Соединения изобретения особенно полезны при лечении млекопитающих, таких как человек, и для лечения птиц.

Любые описанные выше антитрополиферативные соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы для терапевтического способа изобретения. Соединения изобретения могут вводиться в виде фармацевтически приемлемых композиций, включающих разбавитель или носитель, такие как описаны ранее. Дозы соединений предпочтительно включают единицы фармацевтических доз, содержащих эффективное количество активного соединения. Под эффективным количеством понимают количество, достаточное для ингибирования фолатного метаболического пути и получения удовлетворительного эффекта от введения одной или более единиц фармацевтических доз. Примерная единица суточной дозы для позвоночного включает вплоть до приблизительно 1 г активного соединения на килограмм веса, предпочтительно 0.5 г, более предпочтительно 100 мг и особенно предпочтительно приблизительно 50 мг на килограмм веса позвоночного.

Выбранная дозы может вводиться теплокровным животным или млекопитающим, например, человеку, при необходимости лечения посредством ингибирования метаболического пути фолиевой кислоты любым известным способом введения, например, местным (мазь или крем), оральным, ректальным (суппозитории), парентеральным, введением инъекций или непрерывным вливанием, внутривагинальным, внутриносовым, внутрибронхиальным, внутриушным или внутриглазным.

Соединения изобретения могут характеризоваться как продуцирующие любой один или более антитрополиферативный, антибактериальный, антипаразитический, антивирусный, антипсориазный, антипротозойный, антикокковый или антифунгальный эффект. Соединения особенно полезны для противоопухолевого действия на позвоночных, имеющих опухоли.

Примеры.

Как установлено предварительно, таблица 1 включает ряд предпочтительных соединений изобретения. Примеры способа, использованного для получения некоторого количества этих предпочтительных соединений, представлены ниже.

Структура всех соединений изобретения подтверждена данными спектроскопии протонного магнитного резонанса, ИК спектроскопии, элементного микроанализа и/или масс-спектрометрии. Спектры поглощения в ИК-области сняты на спектрофотометре Midac FT или Perkur Elmer Model 457.

Спектры снимают как в таблетках КВг, так и в тонком слое, величину пика сообщают в см^{-1} .

Спектры протонного магнитного резонанса снимают с использованием спектрометра General Electric QE-300 при напряженности магнитного поля 300 МГц. Химический сдвиг приводят в

частях на миллион (δ) с указанием такой ссылки, как в CDCl_3 , CHCl_3 , пик присутствует при 7.26 ppm и в DMSO-d_6 , пик DMSO присутствует при 2.49 ppm. Стандарт и мультиплетность пика обозначаются следующим образом: с - синглет, д - дублет, дд - дублет дублетов, т - триплет, шир. с - широкий синглет, шир. д - широкий дублет, шир. - широкий сигнал, м - мультиплет.

Масс-спектры при помощи масс-спектрометра высокого разрешения VG 7070E-HF при использовании метода прямой вставки, ионизирующего потенциала 70 эв и температуры источника ионов 200°C. Элементный анализ предлагает данные по элементам обычно в пределах $\pm 0.4\text{--}5$ от теоретической величины.

Основные методики

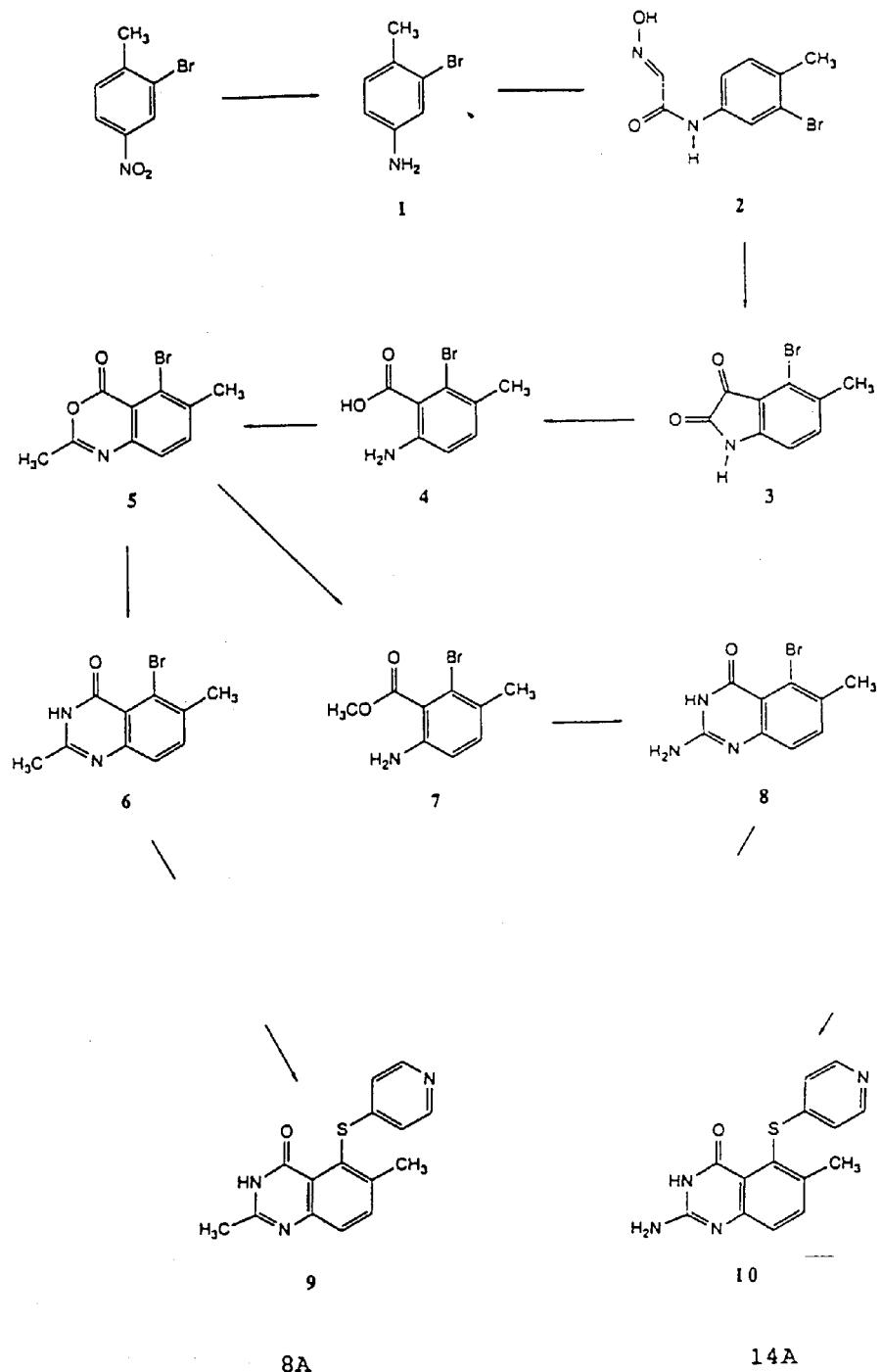
N,N -Диметилформамид (“ДМФА”) сушат над активированными 3- A^0 молекулярными ситами, N,N -диметилацетамид (“DMA”) (Aldrich Gold Label) сушат аналогично. Тетрагидрофуран (“ТГФ”) отгоняют от бензофенона натрия в атмосфере азота. Термин “эфир” означает диэтиловый эфир.

Хроматография выполняется при использовании силикагеля 60 (Merck Art 9385). Если сырой твердый продукт нерастворим в выбранном элюенте, то его растворяют в более полярном растворителе и добавляют двуокись кремния (Merk Art 7734).

Суспензию упаривают досуха на роторном испарителе с использованием стеклянного фритта для предупреждения распыления двуокиси кремния. Двуокись кремния с нанесенным веществом помещают в колонку. Тонкослойную хроматографию (“TCX”) проводят на пластинах с нанесенной двуокисью кремния 60 F_{254} (Merk Art 5719). Экстракт сушат над безводными Na_2SO_4 или MgSO_4 . Температура плавления определяется на аппарате Mel-Temp и не корректируется.

Пример 1: Получение соединений 8А и 14 А

Соединения 8А и 14А получают по следующей схеме реакций:



Получение промежуточного соединения (1)

3-бром-4-метиланилина

В аппарат гидрирования Парра помещают раствор 50.0 г (0.23 молей) 2-бром-4-нитротолуола в 500 мл метанола, добавляют 5.0 г никеля Ренея. Смесь гидрируют при 30 фунт/дюйм² H₂ в этом аппарате в течение 3 часов при перемешивании. Аппарат соединяют с атмосферой, реакционную смесь фильтрируют через кизельгур (целит), фильтрат упаривают и получают 41.0 г (95 %) желтого масла.

ИК (чистый) 3329, 3144, 2604, 1609, 1288, 1030, 812 см⁻¹, ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2.13 (с, 3H), 5.60 (шир.с, 2H), 6.46 (дд, 1H, J=8.1 Гц, 2.3 Гц), 6.79 (д, 1H, J=2.3 Гц), 6.94 (д, 1H J=8.2 Гц), HRMS для C₇H₈BrN: вычислено 184.9843, найдено 184.9840.

Получение промежуточного соединения (2)

3-бром-4-метил- α -изонитрозо-ацетанилида

Смесь 45.0 г гидрата хлорала (0.27 молей), 65.0 г сульфата натрия (0.46 молей), 40.0 г 3-бром-4-метиланилина (1) (0.21 молей) 20 мл концентрированной HCl, 55.0 г гидрохлорида гидроксиламина (0.79 молей) и 1.5 л H₂O нагревают 1 час при 100°C, охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают, промывают его водой, сушат и получают 41.0 г (76 %) желтовато-коричневого вещества: т.пл. 195-197°C.

ИК (KBr) 3439, 3310, 3110, 2998, 2876, 2749, 1636, 1591, 1466, 1256, 905, 691 см⁻¹; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2.28 (с, 3H), 3.50 (шир. с, 1H), 7.28 (д, 1H, J=8.3 Гц), 7.53 (дд, 1H, J=8.2 Гц, 2.1 Гц), 8.02 (д, 1H, J=2.0 Гц), 10.26 (с, 1H), 12.21 (с, 1H).

Элементный анализ для C₉H₉BrN₂O₂:

Вычислено: C 42.04 H 3.53 Br 31.08 N 10.90

Найдено C 42.71 H 3.57 Br 31.44 N 11.09

Получение промежуточного соединения (3)

4-бром-5-метилизатина

К 160 мл концентрированной серной кислоты при 80°C прибавляют 40 г (0.156 молей) (2), перемешивают 1 час, охлаждают до комнатной температуры, выливают в 2 л измельченного льда. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, затем бензолом. Красное твердое вещество прибавляют к 800 мл кипящего этанола. Раствор охлаждают до комнатной температуры, собирают, промывают холодным этанолом. 6-Бром-5-метилизатин, так же как и некоторый требуемый продукт, остается в жидким маточнике, он может быть отделен на хроматографической колонке с силикагелем. Оставшийся на фильтре материал сушат и получают 19 г (50.7 %) твердого вещества красного цвета: т.пл. 245-248°C.

ИК (KBr) 3302, 1750, 1609, 1466, 1273, 675 см⁻¹, ¹Н ЯМР (СДCl₃) δ 2.26 (с, 3H), 6.8 (д, 1H, J=7.9 Гц), 7.5 (д, 1H, J=8.3 Гц), 11.06 (с, 1H).

Элементный анализ для C₉H₈BrNO₂:

Вычислено: C 45.02 H 2.52 Br 33.28 N 5.86

Найдено C 45.10 H 2.54 Br 33.19 N 5.84

Получение промежуточного соединения (4)

5-метил-6-бром-о-аминобензойной кислоты

Смесь 80 мл 3 N NaOH 19 г изатина (3) (0.08 молей) нагревают при 80°C, прибавляют 18 мл 30 % H₂O₂, перемешивают 1 час, охлаждают до 5°C, подкисляют до pH 5 концентрированной соляной кислотой. Раствор упаривают досуха, вносят 300 мл метанола, фильтруют, фильтрат упаривают и получают 18 г желтовато-коричневых кристаллов (97.8 %), т.пл. (гидрохлорид) 290-294°C.

ИК (KBr) 3619, 3229, 1578, 1478, 1412, 1381, 1084, 1010, 820, 706 см⁻¹, ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2.13 (с, 3H), 4.9 (с, 2H) 6.4 (д, 1H, J=7.9 Гц), 6.74 (д, 1H, J=7.8 Гц).

Получение промежуточного соединения (5)

5-бром-6-метил ацетилантранила (5-бром-2,6-диметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она)

Смесь 18 г о-аминобензойной кислоты (4) (0.078 молей) в 300 мл уксусного ангидрида кипятят 3 часа, охлаждают до 0°C, фильтруют. Остаток на фильтре промывают ацетоном и получают 16 г (81 % теоретически) в виде твердого белого вещества, которое используется без дальнейшей очистки.

ИК (KBr) 3460, 1750, 1660, 1574, 1416, 1260, 1070, 841 см⁻¹, ¹Н ЯМР (СДCl₃) δ 2.45 (с, 3H), 2.55 (с, 3H) 7.40 (д, 1H, J=8.2 Гц), 7.64 (д, 1H, J=8.0 Гц).

HRMS для C₁₀H₈BrNO₂: вычислено 252.9738, найдено 252.9743.

Получение промежуточного соединения (6)

5-бром-3,4-дигидро-2,6-диметилхиназолин-4-она

Безводный аммиак (50 мл) конденсируют в колбе, содержащей 8.5 г (34 ммолей) антрапиля (5), перемешивают 3 часа, упаривают растворитель, остаток обрабатывают 75 мл 1 N NaOH, кипятят 1 ч, охлаждают до 0°C, подкисляют до pH 4 концентрированной соляной кислотой, фильтруют. Остаток на фильтре промывают водой, сушат и получают 7.1 г (82.5 % от теоретического) соединения 6 в виде желтовато-коричневого твердого вещества, которое используют без дальнейшей очистки.

ИК (KBr) 2910, 2620, 1680, 1630, 1460, 1377, 1298, 1128, 872 cm^{-1} , ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2.33 (с, 3Н), 2.43 (с, 3Н) 7.49 (д, 1Н, $J=8.3$ Гц), 7.70 (д, 1Н, $J=8.3$ Гц), 12.20 (шир. с, 1Н).

HRMS для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$: вычислено 251.9898, найдено 251.9908.

Получение соединения (7)

Метилового эфира 2-амино-6-бром-5-метилбензойной кислоты

Смесь 10 г (0.039 молей) антракрила (5) в 75 мл метанола кипятят 2 ч, прибавляют 10 мл концентрированной соляной кислоты, нагревают дополнительно 2 ч, упаривают досуха. Остаток растворяют в 20 мл воды, нейтрализуют до pH 7 триэтиламином. Водный раствор экстрагируют хлористым метиленом. Слои разделяют, органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, упаривают досуха и получают 6.0 г соединения (7) в виде оранжевого масла (63 % от теоретического).

ИК (чистый) 3483, 3410, 3220, 3000, 2950, 2851, 1720, 1620, 1560, 1430, 1288, 1120, 1015, 816 cm^{-1} , ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.31 (с, 3Н), 3.95 (с, 3Н) 4.10 (шир. с, 2Н), 6.60 (д, 1Н, $J=8.2$ Гц), 7.05 (д, 1Н, $J=8.1$ Гц).

HRMS для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: вычислено 242.9890, найдено 242.9895.

Получение промежуточного соединения (8)

2-амино-5-бром-3,4-дигидро-6-метилхиназолин-4-она

К раствору метилового эфира (7) (6 г, 24 ммолей) в 50 мл диглима прибавляют 3 г (24 ммолей) гидрохлорида хлорформамида. Смесь кипятят 1 ч, охлаждают до 0°C, фильтруют, промывают эфиром, сушат и получают 6.25 г (88 % от теоретического) желтовато-коричневого твердого вещества: т.пл. (гидрохлорид) > 390°C. Продукт используется без дальнейшей очистки.

ИК (KBr) 3140, 2950, 1670, 1620, 1471, 1402, 816, 600 cm^{-1} , ^1H ЯМР (ДМСО - d_6) 2.28 (с, 3Н), 6.75 (шир. с, 2Н), 7.0 (д, 1Н, $J=8.3$ Гц), 7.40 (д, 1Н, $J=8.0$ Гц), 11.8 (шир. с, 1Н).

HRMS для $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}$: вычислено 253.9927, найдено 253.9929.

Получение соединения (9) (соединения 8А)

3,4-дигидро-2,6-диметил-4-оксо-5-(4-пиридилтио)-хиназолина

К раствору 3.2 г 4-меркаптопиридина (28.8 ммолей) в 50 мл безводного N,N-диметилацетамида при 0°C прибавляют 1.24 г (28.8 ммолей) NaH (60 % дисперсия в минеральном масле), перемешивают 1 ч, прибавляют 3.1 г бромхиназолина (6) (0.012 молей), 1.4 г бромида меди (1) и 0.70 г окиси меди (1), нагревают 4 ч при 90°C, упаривают досуха. Остаток обрабатывают 50 мл раствора H_2S /метанола (10 г/л), перемешивают 1 ч, фильтруют, фильтрат упаривают досуха. Твердый продукт очищают хроматографически на силикагеле при использовании MeOH/CH₂Cl₂ (5:95 и получают 1.7 г (48 % от теоретического) желтовато-коричневого твердого вещества: т. пл. 235-238°C.

ИК (KBr) 3430, 1670, 1633, 1575, 1460, 1408, 1300, 841, 820, 714 cm^{-1} , ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2.28 (с, 3Н), 2.40 (с, 3Н), 6.80 (д, 2Н, $J=5.9$ Гц), 7.60 (д, 1Н, $J=8.3$ Гц), 7.80 (д, 1Н, $J=8.5$ Гц), 8.24 (д, 2Н, $J=6.5$ Гц), 12.10 (шир. с, 1Н).

Элементный анализ для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Вычислено: С 59.80 Н 4.98 N 13.95 S 10.63

Найдено: С 59.58 Н 4.90 N 13.89 S 10.62

HRMS для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: вычислено 283.0773, найдено 283.0779.

Получение соединения (10) (соединения 14А)

2-амино-3,4-дигидро-6-метил-4-оксо-5-(4-пиридилтио)хиназолина

К раствору 17.2 г 4-меркаптопиридина (15.5 солей) в 250 мл безводного N,N-диметилацетамида при 0°C прибавляют 6.2 г (15.5 молей) NaH (60 % дисперсия в минеральном масле), перемешивают 1 ч, вносят 15 г аминохиназолина HCl (8) (51.3 ммолей), 4.5 г бромида меди (1) и 4.5 г окиси меди (1). Смесь нагревают 4 ч при 90°C, упаривают в вакууме. Остаток обрабатывают 150 мл $\text{H}_2\text{S}/\text{MeOH}$ (20 г/л), темную смесь перемешивают, выпавшую CuS отфильтровывают, фильтрат упаривают. Остаток промывают хлористым метиленом, этиловым эфиром и кипящим изопропанолом и получают 7.5 г (50 % от теоретического) соединения (10) в виде желтовато-коричневого твердого вещества: т. пл. 301-302°C.

ИК (KBr) 3320, 3150, 2750, 1670, 1575, 1466, 1305, 1220, 804, 710, 482 cm^{-1} ,

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2.30 (с, 3Н), 6.35 (шир. с, 2Н), 6.80 (д, 2Н, $J=5.9$ Гц), 7.26 (д, 1Н, $J=8.4$ Гц), 7.58 (д, 1Н, $J=8.5$ Гц), 8.25 (шир. с, 2Н), 10.85 (шир. с, 1Н).

Элементный анализ для $C_{14}H_{12}N_4OS \cdot 1.5 H_2O$:

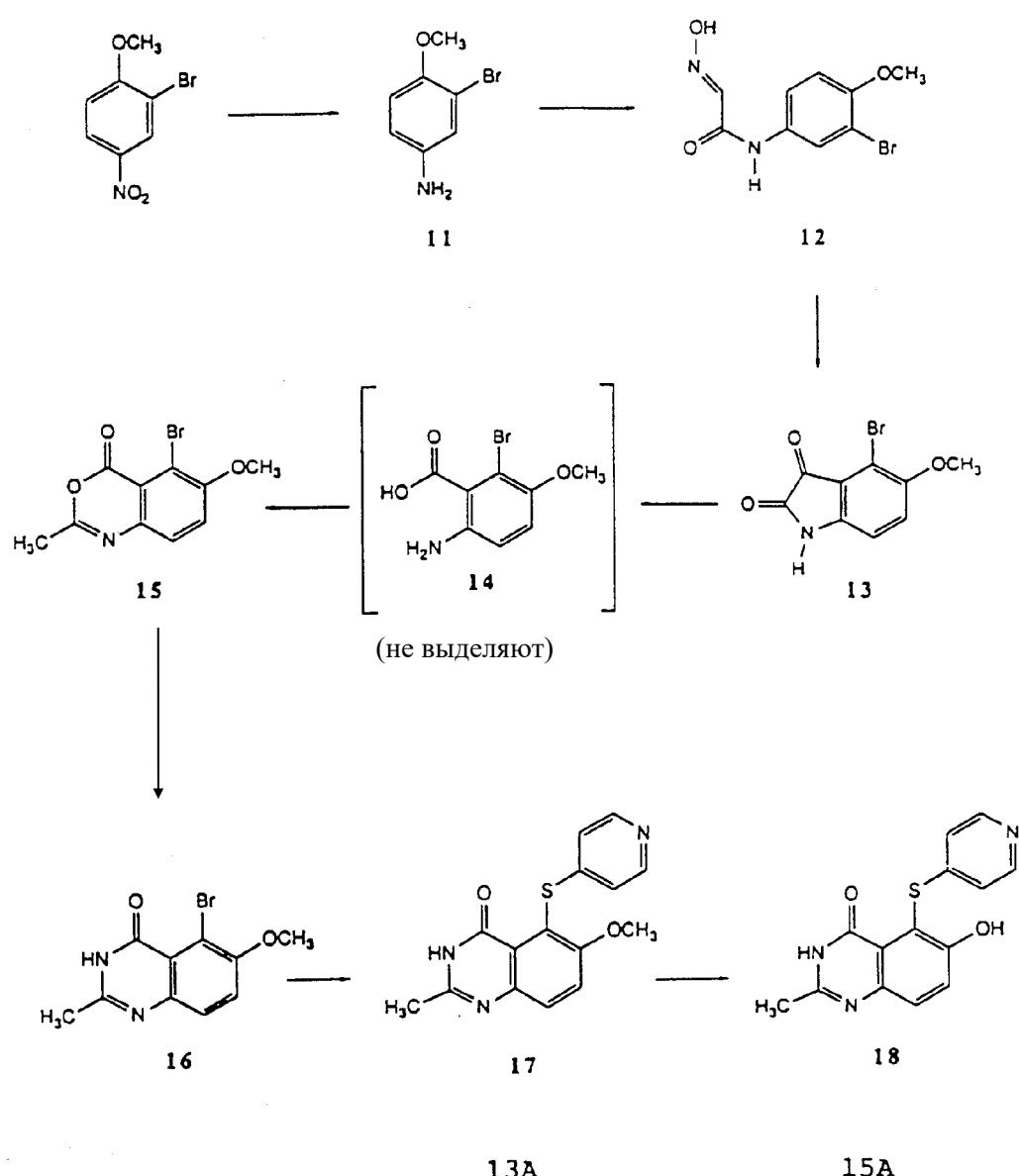
Вычислено: C 54.00 H 4.86 N 18.00 S 10.30

Найдено: C 53.81 H 4.25 N 17.71 S 10.28

HRMS для $C_{14}H_{12}N_4OS$: вычислено 284.0734, найдено 284.0732.

Пример 2: Получение соединений 13А и 15А

Соединения 13А и 15А получают по следующей схеме реакций:



Получение промежуточного соединения (11)

3-бром-4-метоксианилина

К раствору 38.0 г 1-бром-4-нитроанизола (0.164 молей) в 300 мл метанола/ТГФ (1:1) прибавляют 5 мл безводного гидразина и 4.0 г активированного никеля Ренея, сuspendedированного в этаноле. Смесь перемешивают, нагревают до мягкого кипения, смесь начинает выделять газ. В течение 3 часов в реакцию дополнительно вносят 7 мл гидразина и 4 г никеля Ренея. Теплую реакционную смесь отфильтровывают в вакууме через прокладку силикагеля для удаления катализатора, промывают этилацетатом. Фильтрат упаривают, темно-коричневое масло выдерживают в высоком вакууме для удаления следов растворителя. Продукт используют сразу после получения, так как он быстро разлагается.

¹Н ЯМР (СДCl₃) δ 3.46 (с, 2H), 6.60 (дд, 1H, J = 8.6, 2.7 Гц), 6.73 (д, 1H, J = 8.6 Гц), 6.92 (д, 1H, J = 2.7 Гц).

Получение промежуточного продукта (12)

3-бром-4-метокси- α -изонитрозо-ацетанилида

В 250 мл 3-х горлую колбу помещают 6.3 г (37.8 ммолей) хлоральгидрата, прибавляют 84 мл воды, механической мешалкой смесь постоянно перемешивают в течение 1 минуты, прибавляют 90 г порошка безводного сульфата натрия, затем добавляют раствор 6.3 г (31.2 ммолей) анилина (11) в 3.0 мл концентрированной HCl и 21 мл воды, затем раствор 7.7 г (112 ммолей) H₂NH · HCl в 35 мл воды. Смесь медленно нагревают до кипения при постоянном перемешивании, кипятят 2 минуты до образования кристаллов коричневого цвета. Смесь охлаждают, твердый продукт отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакууме до постоянного веса и получают 5.65 г (66 % от теоретического) твердого продукта, пригодный для следующей стадии без дальнейшей очистки. Аналитически чистый образец получают при перекристаллизации. Т.пл. 202-203°C (гексан, EtOAc).

ИК (KBr) 3409, 2875, 2056, 2023, 1643, 1634, 1543, 1502, 1295, 1270, 1047, 799 см⁻¹, ¹Н ЯМР (СДCl₃ + одна капля ДМСО-d₆) δ 3.88 (с, 3H), 6.87 (д, 1H, J=8.9 Гц), 7.53 (м, 2H), 7.83 (д, 1H, J=2.5 Гц), 8.49 (с, 1H), 11.60 (с, 1H, NH).

Элементарный анализ для C₉H₉BrN₂O₃ · 0.11 EtOAc:

Вычислено: С 40.09 Н 3.52 Br 28.26 N 9.91

Найдено: С 40.45 Н 3.44 Br 27.86 N 10.34

Получение промежуточного соединения (13)

4-бром-5-метоксиизатина

К 8 мл концентрированной H₂SO₄ при 50°C при перемешивании прибавляют медленно высушенный в вакууме α -изонитрозоацетанилид (12) (3.0 г 11 ммолей). Реакционная смесь вначале становится желтой, затем темнеет, температура в течение 10 минут повышается до 65°C, реакцию контролируют ТСХ (EtOAc/гексан, 40:60). Нагревание смеси при 65-70°C проводят до тех пор, пока по ТСХ присутствует исходный материал. После окончания реакционную смесь охлаждают и прибавляют к 80 г измельченного льда при перемешивании. Образовавшийся твердый продукт темно-красного цвета отфильтровывают, промывают от кислоты водой, сушат в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с двуокисью кремния при использовании системы EtOAc/гексан с градиентом 40:60, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20. Нежелательный изомер, 6-бром-5-метоксиизатин, элюируют первым, затем элюируют требуемый изомер (13), который выделяют в виде твердого вещества красного цвета (0.71 г, 25 % выход). Т.пл. 250-251°C.

ИК (KBr) 2064, 1758, 1750, 1634, 1278 см⁻¹, ¹Н ЯМР (СДCl₃, + одна капля ДМСО-d₆) δ 3.91 (с, 3H), 6.84 (д, 1H, J=8.8 Гц), 7.09 (д, 1H, J=8.8 Гц), 10.88 (с, 1H).

Элементный анализ для C₉H₆BrNO₃:

Вычислено: С 42.19 Н 2.34 Br 31.25 N 5.47

Найдено: С 42.27 Н 2.37 Br 31.30 N 5.42

Получение промежуточного соединения (15)

5-бром-6-метоксиацетилантранила (5-бром-2,6-диметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она)

К раствору 2.28 г (8.9 ммолей) изатина (13) в 13.4 мл 2 N водного NaOH (26.7 ммолей) при охлаждении до 0°C при перемешивании магнитной мешалкой прибавляют постепенно 0.90 мл 30 % H₂O₂ (8.9 ммолей), поддерживая температуру ниже 20°C. Течение реакции контролируют ТСХ (EtOAc/гексан, 40:60). Дополнительно вносят 0.20 мл 30 % H₂O₂, перемешивают 20 минут при комнатной температуре и наблюдают по ТСХ исчезновение исходного материала. Смесь подкисляют ледяной уксусной кислотой до pH 4 и концентрируют через криогенную ловушку при -78°C, удаляя сырой продукт 6-бром-5-метоксиантраниловую кислоту (14) в виде серого полукристаллического продукта, который обрабатывают 28 мл уксусного ангидрида, кипятят 40 минут, упаривают. Остаток обрабатывают избытком этилацетата:гексана (2:1), смесь нагревают, отфильтровывают через силикагель, удаляя нерастворившиеся частицы. Раствор частично упаривают, охлаждают и выделяют закристаллизовавшийся продукт (1.71 г) (71 % по исходному изатину (13)). Т.пл. 228-229°C (разложение).

ИК (KBr) 3397, 2039, 1717, 1651, 1625, 1543, 1295, 1055, 881, 617 см⁻¹, ¹Н ЯМР (СДCl₃) δ 2.42 (с, 3H), 3.98 (с, 3H), 7.34 (д, 1H, J=8.9 Гц), 7.51 (д, 1H, J=8.9 Гц).

Элементный анализ для $C_{10}H_8BrNO_3$:

Вычислено: C 44.44 H 2.96 Br 29.62 N 5.19

Найдено: C 44.32 H 3.04 Br 29.53 N 5.09

Получение промежуточного соединения (16)

5-бром-3,4-дигидро-6-метокси-2-метил-хиназолин-4-она

К 1.25 г (4.6 ммолей) антракрила (15), помещенного в сухую круглодонную колбу, снабженную конденсатором с сухим льдом, конденсируют приблизительно 50 мл безводного NH_3 . Смесь перемешивают магнитной мешалкой в течение 40 минут, затем конденсатор удаляют, NH_3 позволяют испариться. После испарения добавляют 15 мл воды, 1.5 мл 2 N $NaOH$, кипятят 1 час, охлаждают до комнатной температуры, доводят pH до приблизительно 9 добавлением 1 N HCl , выпавший хиназолин белого цвета отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 0.71 г (57 %). Т.пл. 273-274°C.

ИК (KBr) 3189, 3074, 2990, 2974, 2899, 2362, 1676, 1643, 1552, 1461, 1303, 1286, 1063, 872, 832 cm^{-1} , 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.39 (с, 3H), 3.98 (с, 3H), 7.39 (д, 1H, $J=9.0$ Гц), 7.59 (д, 1H, $J=9.0$ Гц), 11.60 (с, 1H).

Элементный анализ для $C_{10}H_9BrN_2O_2$:

Вычислено: C 44.61 H 3.35 Br 29.74 N 10.41

Найдено: C 44.56 H 3.40 Br 29.63 N 10.36

Получение промежуточного соединения (17) (соединение 13А)

3,4-дигидро-6-метокси-2-метил-4-оксо-5-(4-пиридинилтио)хиназолина

К 78 мг (0.7 ммолей) 4-меркаптопиридина прибавляют 34 мг (0.5 ммолей) твердого $NaOH$ в 1 мл сухого DMA, вносят 134 мг (0.5 ммолей) хиназолина (16), растворенного в 2 мл сухого DMA. Смесь выдерживают в атмосфере N_2 , вносят катализическую смесь 44 мг $CuBr$ и 22 мг Cu_2O , перемешивают магнитной мешалкой при 135°C до окончания реакции (по ТСХ: безводный NH_3 /MeOH/CHCl₃ - 0.5:4.5:9.5). Растворитель упаривают в высоком вакууме через криогенную ловушку при охлаждении до -78°C. Требуемый продукт выделяют хроматографией (безводный NH_3 /MeOH/CHCl₃ - 0.5:4.5:9.5) на двуокиси кремния и получают 130 мг (89 %) соединения (17) в виде порошка белого цвета. Т.пл. 248-249°C (разложение).

ИК (KBr) 3358, 3073, 2933, 1682, 1634, 1574, 1475, 1462, 1318, 1277, 1059, 835, 710 cm^{-1} , 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.36 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 6.90 (д, 2H, $J=5.1$ Гц), 7.48 (д, 1H, $J=9.1$ Гц), 7.79 (д, 1H, $J=9.1$ Гц), 8.28 (д, 2H, $J=5.1$ Гц), 10.86 (с, 1H).

Элементный анализ для $C_{15}H_{13}N_3O_2S$:

Вычислено: C 60.18 H 4.38 N 14.04 S 10.71

Найдено: C 60.28 H 4.43 N 14.07 S 10.63

HRMS для $C_{15}H_{13}N_3O_2S$: вычислено 299.0730, найдено 299.0718.

Получение промежуточного соединения (18) (соединение 15А)

3,4-дигидро-6-гидрокси-2-метил-4-оксо-5-(4-пиридинилтио)хиназолина

Для расщепления метилового эфира хиназолина (17) (100 мг, 0.30 ммолей) мягко в течение 8 часов кипятят с 2 мл смеси (1:1) 48 % водной KBr и ледяной AcOH, затем упаривают растворитель в высоком вакууме с криогенной ловушкой при -78°C. Полученный остаток растворяют в 10 % безводном NH_3 в MeOH, хроматографируют на колонке с двуокисью кремния (безводный NH_3 /MeOH/CHCl₃ - 0.5:4.5:9.5) и получают 62 мг соединения (18) в виде порошка белого цвета (65 %), т. пл. 246-247°C (с разложением).

ИК (KBr) 3450, 3240, 3073, 1667, 1634, 1580, 1464, 629 cm^{-1} , 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.40 (с, 3H), 6.83 (д, 2H, $J=6.0$ Гц), 7.40 (д, 1H, $J=9.0$ Гц), 7.59 (д, 1H, $J=9.0$ Гц), 8.20 (д, 2H, $J=6.0$ Гц), 8.51 (с, 1H), 11.51 (с, 1H).

Элементный анализ для $C_{14}H_{11}N_3O_2S$:

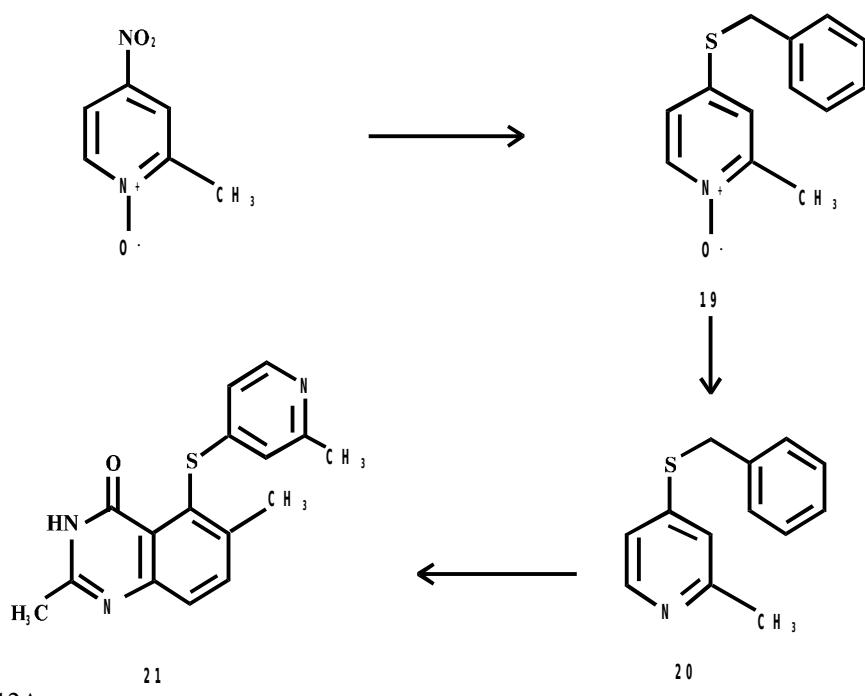
Вычислено: C 58.94 H 3.13 N 11.97 S 11.22

Найдено: C 58.98 H 3.16 N 12.00 S 11.61

HRMS для $C_{14}H_{11}N_3O_2S$: вычислено 285.05733, найдено 285.05720.

Пример 3: Получение соединения 12А

Соединение 12А получают согласно реакционной схеме:



Получение соединения (19)
4-бензилтио-2-пиколин-N-оксида

Минеральное масло удаляют из гидрида калия (0.11 М, 35 вес. % дисперсия в минеральном масле) с помощью нескольких промываний с петролейным эфиром (5 x 50 мл). Оставшийся петролейный эфир удаляют в вакууме, к остатку прибавляют 350 мл безводного ТГХ, перемешивают, охлаждают до 0°C, прибавляют по каплям 14.1 мл (0.12 молей) бензилмеркаптана в течение 30 минут. Результирующую смесь молочно-белого цвета нагревают до комнатной температуры, дополнительно перемешивают 30 минут, охлаждают до -30°C и вносят порциями 15.41 г (0.1 молей) 4-нитро-2-пиколин-N-оксида. Смесь окрашивается в темный оранжево-коричневый цвет, нагревают до комнатной температуры, кипятят 1 час, охлаждают до 0°C, вносят 50 мл воды, смесь подкисляют до pH приблизительно 6/2 М HCl, экстрагируют дихлорметаном (3 x 300 мл). Объединенный органический слой сушат (безводный Na_2SO_4), растворитель упаривают при уменьшенном давлении. Сырой остаток хроматографируют на силикагеле с $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (градиент 3:97, 4:96, 5:95). Выделяют чистый продукт (6.94 г, 30 % выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества, т. пл. 98-99°C.

ИК (KBr) 3063, 3028, 1612, 1466, 1236, 831, 715, 675 cm^{-1} , ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.45 (с, 3H), 4.16 (с, 2H), 6.97 (дд, 1H, J = 6.8, 2.7 Гц), 7.07 (д, 1H, J = 2.7 Гц), 7.32 (м, 5H), 8.09 (д, 1H, J = 6.8 Гц).

Элементный анализ для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NOS}$:

Вычислено: С 67.50 Н 5.66 N 6.05 S 13.86

Найдено: С 67.51 Н 5.69 N 6.08 S 13.77

Получение промежуточного соединения (20)

4-бензилтио-2-пиколина

Соединение (19) (1.97 г, 8.5 ммолей) растворяют в 50 мл хлороформа. Раствор перемешивают, охлаждают до 0°C, вносят по каплям 1.75 мл (17.4 ммолей) треххлористого фосфора. После окончания добавления, реакционную смесь доводят до комнатной температуры, осторожно нагревают при температуре кипения (приблизительно 55°C) до тех пор пока на ТСХ не исчезнет пятно N-оксида ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 5:95). Раствор повторно охлаждают до 0°C, прибавляют при энергичном перемешивании 10 г льда, подщелачивают (до pH 8) осторожным добавлением 1 М NaOH . Органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют дихлорметаном (3 x 50 мл). Органические слои объединяют, сушат (безводный Na_2SO_4), упаривают растворитель при уменьшенном давлении и получают масло, которое хроматографируют на короткой колонке с двуокисью кремния при использовании в качестве элюента $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3:97). Продукт выделяют в виде белого твердого вещества (1.54 г, 84 % выход), т. пл. 69-70°C.

ИК (KBr) 3028, 3003, 2920, 1583, 1454, 864, 815, 719, 702 см⁻¹, ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2.55 (с, 3H), 4.22 (с, 2H), 7.03 (м, 2H), 7.35 (м, 5H), 8.28 (д, 1H, J=5.5 Гц).

Элементный анализ для C₁₃H₁₃NS:

Вычислено: С 72.52 Н 6.08 N 6.50 S 14.90

Найдено: С 72.46 Н 6.11 N 6.50 S 14.80

Получение соединения (21) (соединения 12A)

3,4-дигидро-2,6-диметил-4-оксо-5-[4-(2-пиколинилтио)] хиназолина

К раствору 5 мл NH₃, сконденсированного в 5 мл ТГФ при -78°C, прибавляют 115 мг металлического натрия (5.0 ммолей). Раствор глубокого голубого цвета перемешивают 15 минут, прибавляют 1.0 г (4.65 ммолей) 4-бензилтио-2-пиколина (20), перемешивают 1-1/2 часа при 0°C. Растворитель упаривают в вакууме, к остатку прибавляют 10 мл безводного N,N-диметилацетамида, 0.5 г хиназолина (6) (2.0 ммолей) и 0.25 г бромида меди (1). Смесь нагревают 4 часа при 90°C, растворитель упаривают в вакууме, остаток обрабатывают 10 мл H₂S/MeOH раствором (20 г/л). Нерастворимый CuS отфильтровывают, фильтрат упаривают досуха. Остаток хроматографируют на силикагеле с MeOH/CH₂Cl (5:95) и получают 400 мг (84 % от теоретического) желтовато-коричневого твердого вещества, т. пл. 225-227°C.

ИК (KBr) 3480, 3160, 3053, 2960, 1670, 1630, 1590, 1460, 1298, 831 см⁻¹, ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2.28 (с, 6H), 2.36 (с, 3H), 6.60 (шир. с, 1H), 6.80 (с, 1H), 7.60 (д, 1H, J=8.4 Гц), 7.80 (д, 1H, J=8.4 Гц).

Элементный анализ для C₁₆H₁₅N₃OS · 0.5 H₂O:

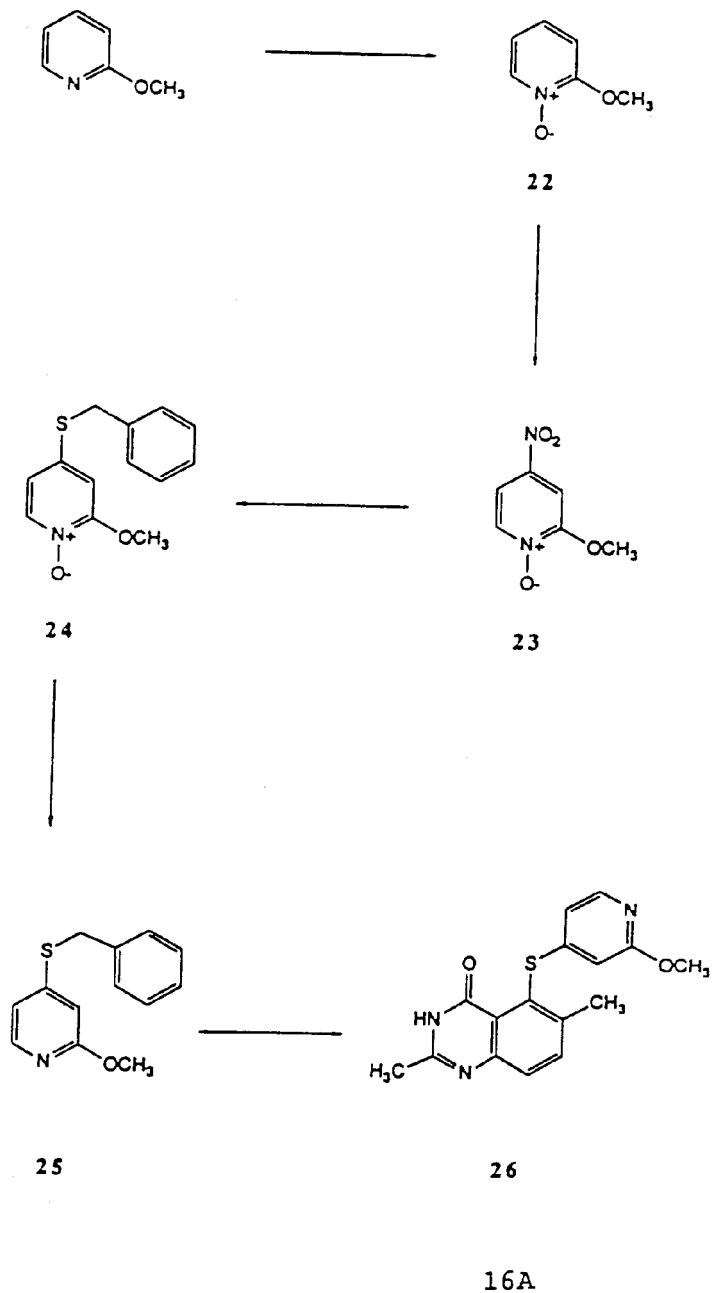
Вычислено: С 62.73 Н 5.22 N 13.72 S 10.46

Найдено: С 63.08 Н 5.20 N 13.73 S 10.50

HRMS для C₁₆H₁₅N₃OS: вычислено 297.0936, найдено 297.0936.

Пример 4: Получение соединения 16A

Соединение 16A получают по следующей схеме реакции:



Получение промежуточного соединения (22)

2-Метоксиридин-N-оксида

Это соединение, впервые полученное H.J. Den Herlog и M. Van Ammers, Rec. Trav. Chim. 1955, 74, 1160, синтезируют с помощью различных методик. К раствору 21.83 2-метоксиридинина (0.2 молей) в ледяной уксусной кислоте (80 мл) осторожно прибавляют 30 % перекись водорода (20 мл), нагревают при перемешивании 3 часа при 80°C, охлаждают до комнатной температуры, дополнительно вносят 20 мл 30 % H₂O₂, прозрачный раствор нагревают 12 часов при 80°C. Раствор упаривают до половины объема, прибавляют 100 мл воды, повторно упаривают, процесс повторяют 2 раза (2 x 100 мл H₂O). Для удаления остатков воды и уксусной кислоты сироп выдерживают в вакууме и получают с количественным выходом твердый продукт белого цвета, который используют далее без дальнейшей очистки, т. пл. 128-130°C.

ИК (KBr) 3447, 1613, 1570, 1508, 1447, 1316, 1214, 1015, 764 см⁻¹, ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 4.05 (с, 3H), 6.91 (д, 1H, J=8.0 Гц), 6.92 (м, 1H), 7.33 (дт, 2H, J=8.0, 1.6 Гц), 8.3 (дд, 1H, J=6.3, 1.6 Гц).

HRMS для $C_6H_7NO_2$: вычислено 125.0477, найдено 125.0474.

Получение промежуточного продукта (23)

2-метокси-4-нитропиридин-N-окиси

Нитрирование проводится по методу Den Herlog Van Ammers. Результаты, полученные по этому эксперименту, отличаются от сообщенных. К концентрированной H_2SO_4 (35 мл), охлажденной до 0°C, 15.3 г N-оксида (22) (0.12 мл) порциями осторожно прибавляют, затем при перемешивании при 0°C добавляют по каплям нитрующую смесь (концентрированная H_2SO_4 , 35 мл: дымящая HNO_3 , 60 мл), баню со льдом удаляют, смесь нагревают 90 минут при 75°C. Смесь охлаждают до 0°C, осторожно выливают в 150 г льда, затем при энергичном перемешивании порциями прибавляют твердый K_2CO_3 до pH 7. Жидкую часть экстрагируют несколько раз CH_2Cl_2 (3 x 200 мл). Водный слой непрерывно экстрагируют $CHCl_3$. Органические слои объединяют, сушат над безводным Na_2SO_4 , упаривают и получают твердое вещество желтого цвета. Твердый остаток хроматографируют на колонке с двуокисью кремния при использовании системы $MeOH/CH_2Cl_2$ с градиентом 2:98, 3:97, 4:96, 5:95. Смесь 2-метокси-4-нитропиридина и 2-метокси-5-нитропиридина (2.9 г) элюируется первой, затем следует 2-метокси-4-нитропиридин-N-окись (6.4 г) и затем 2-метокси-5-нитропиридин-N-окись (2.9 г). Соединение (23) получают в виде желтого твердого вещества (30 %); т. пл. 176-178°C (с разложением), (по литературным данным: 154.5-158.5°C, (с разложением).

ИК (KBr) 3106, 3082, 1601, 1528, 1346, 1296, 1231, 1088, 1011, 660 cm^{-1} , 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 4.18 (с, 3H), 7.73 (д, 1H, J = 2.9 Гц), 7.78 (дд, 1H, J = 7.1, 2.9 Гц), 8.35 (д, 1H, J = 7.1 Гц).

Элементный анализ для $C_6H_6N_2O_4$:

Вычислено: С 42.36 Н 3.56 N 16.47

Найдено: С 42.42 Н 3.57 N 16.41

Получение промежуточного продукта (24)

4-бензилтио-2-метоксипиридин-N-окиси

N-окись пиридина (24) получают по методике, аналогичной методике для соединения (19) со следующими изменениями. Как только прибавляют 4-нитро-2-метоксипиридин-N-окись, реакционной смеси позволяют нагреться до комнатной температуры, непрерывно перемешивают 12 часов, выпавший твердый осадок отфильтровывают, промывают холодным ТГФ. Твердый продукт сушат в вакууме, он показывает одно пятно на TCX ($MeOH/CH_2Cl_2$, 10:90). Фильтрат упаривают, хроматографируют на двуокиси кремния $MeOH/CH_2Cl_2$ (градиент 4:96, 5:95, 6:94). Выделяют аналитически чистый желтовато-коричневый твердый продукт. Общий выход составляет 70 %. Т.пл. 131-133°C.

ИК (KBr) 3105, 3038, 3005, 1670, 1610, 1543, 1483, 1290, 1211, 1132, 1016, 802 cm^{-1} , 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.95 (с. 3H), 4.19 (с, 2H), 6.64 (д, 1H, J =2.4 Гц), 6.78 (дд, 1H, J =6.9, 2.4 Гц), 7.33 (м. 5H), 8.09 (д, 1H, J =6.9 Гц).

Элементный анализ для $C_{13}H_{13}NO_2S$:

Вычислено: С 63.13 Н 5.30 N 5.66 S 12.96

Найдено: С 62.88 Н 5.28 N 5.62 S 12.89

Получение промежуточного соединения (25)

4-бензилтио-2-метоксипиридина

Исходную N-окись пиридина (24) (1.85 г) восстанавливают по методу, приведенному для соединения (20), за исключением того, что отсутствует необходимость нагревать смесь. Время реакции приблизительно 90 мин. После хроматографии на двуокиси кремния при элюировании эфиром/петролейным эфиром 5:95 получают 1.57 г (90 %) соединения (25) в виде желтовато-коричневого твердого продукта. Т.пл. 35-36°C.

ИК (KBr) 3028, 2943, 1589, 1543, 1385, 1307, 1037, 715 cm^{-1} , 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.98 (с. 3H), 4.23 (с, 2H), 6.64 (д, 1H, J =1.6 Гц), 6.84 (дд, 1H, J =5.9 и 1.6 Гц), 7.35 (м, 5H), 7.98 (д, 1H, J =5.9 Гц).

Элементный анализ для $C_{13}H_{13}NOS$:

Вычислено: С 67.50 Н 5.66 N 6.05 S 13.86

Найдено: С 67.60 Н 5.70 N 6.10 S 13.80

Получение соединения (26) (соединения 16 А)

3,4-дигидро-2,6-диметил-4-оксо-5-[4-(метоксипиридилилтио)] хиназолина

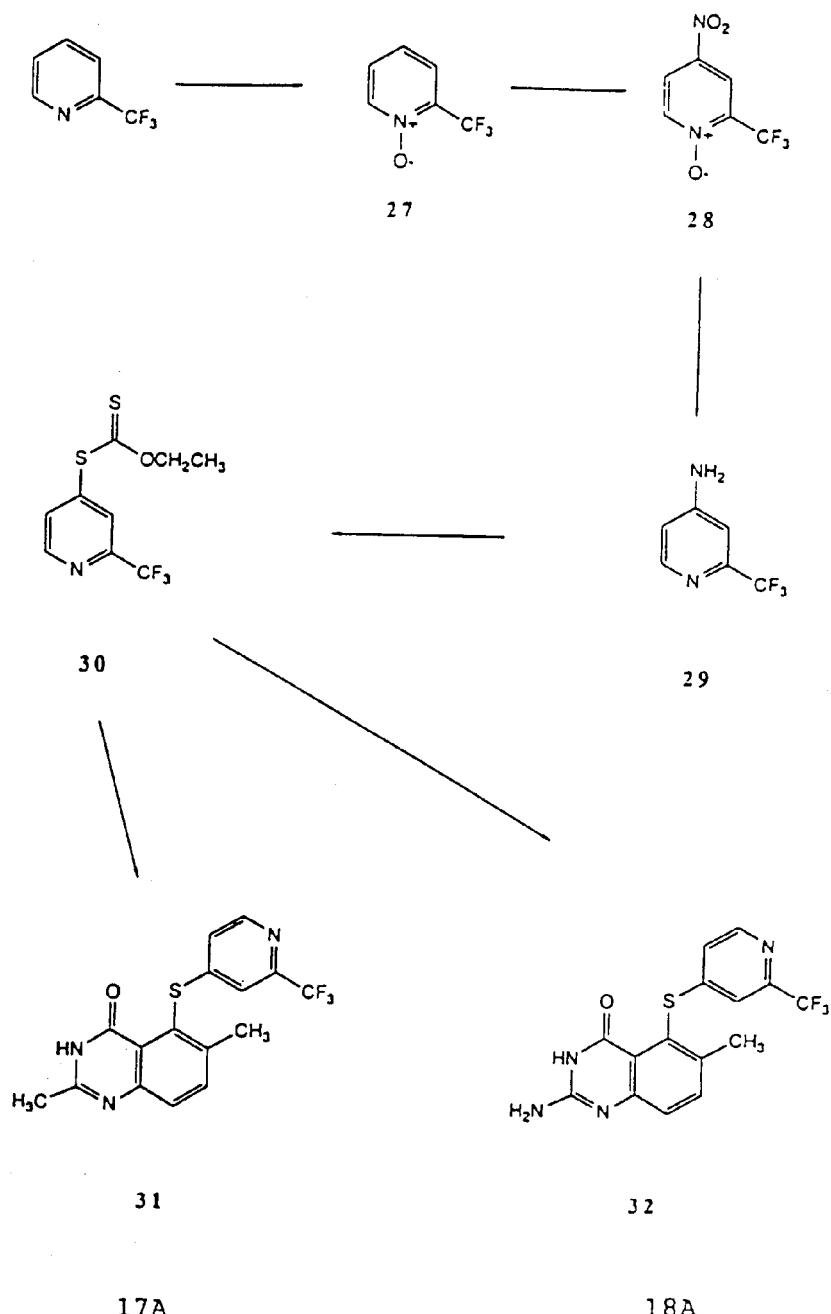
Это соединение с выходом 6-7 % получают по методике, приведенной для соединения (21) (соединение 12А). Получено желтовато-коричневое твердое вещество, т. пл. 223-226°C.

ИК (KBr) 3445, 1684, 1675, 1669, 1452, 1394, 1320, 1038 cm^{-1} , ^1H ЯМР (ДМСО-d_6) 2.28 (с, 3H), 2.35 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 6.05 (с, 1H), 6.49 (dd, 1H, $J=4.1, 2.9$ Гц), 7.60 (д, 1H, $J=8.5$ Гц), 7.78 (д, 1H, $J=8.4$ Гц), 7.85 (д, 1H, $J=5.4$ Гц), 12.10 (с, 1H).

HRMS для C₁₆H₁₅N₃O₂S: вычислено 313.0885, найдено 313.0882.

Пример 5. Получение соединений 17A и 18A

Соединения 17А и 18А получают по следующей схеме реакций:



Получение промежуточного соединения (27) 2-трифторметилпиридин-N-окси

По методике получения промежуточного продукта (22) синтезируют П-окись 2-трифторметилпиридина с 72 % выходом из исходного 2-трифторметилпиридина. Соединение представляет собой желтое масло.

ИК (чистый) 3125, 3085, 1721, 1615, 1439, 1329, 1269, 1115, 1071, 1044, 852, 771, 662 cm^{-1} , ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.38 (т, 1H, $J=7.9$ Гц), 7.48 (дт, 1H, $J=7.0, 2.1$ Гц), 7.71 (дд, 1H, $J=7.9, 2.1$ Гц), 8.35 (д, 1H, $J=6.5$ Гц).

Элементный анализ для $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{NO} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$

Вычислено: C 41.87 H 2.93 F 33.12 N 8.14

Найдено: C 41.84 H 2.81 F 33.19 N 8.26

Получение промежуточного соединения (28)

4-нитро-6-трифторметилпиридин-N-окиси

Нитрование пиридин-N-окиси (27) проводят по методике получения соединения (23) со следующими изменениями. Реакционную смесь нагревают при 125-130°C в течение 3-1/2 ч, при проведении процесса нет необходимости в постоянном экстрагировании водного слоя. Сырой твердый продукт очищают хроматографически на колонке с двуокисью кремния при элюировании этилацетатом/гексаном (20:80). Продукт выделяют в виде желтого твердого вещества (т.пл. 112-114°) с 38 % выходом.

ИК (KBr) 3416, 3125, 1620, 1591, 1537, 1449, 1354, 1306, 1281, 1165, 1130, 916, 693 cm^{-1} , ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.28 (дд, 1H, $J=7.2, 3.1$ Гц), 8.36 (д, 1H, $J=7.2$ Гц), 8.52 (д, 1H, $J=3.1$ Гц).

Элементный анализ для $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$:

Вычислено: C 34.63 H 1.45 F 27.39

N 13.46

Найдено : C 34.86 H 1.35 F 27.16

N 13.66

Получение промежуточного соединения (29)

4-амино-6-трифторметил-пиридина

В аппарат гидрирования Парра помещают 8.32 г нитропиридин N-окиси (28) (0.04 молей) в 275 мл 95 % этианола, аппарат наполняют аргоном, вносят 0.83 г 10 % палладия на активированном углероде. Аппарат встряхивают при 35 фунт/дюйм² в течение 45 минут на гидрогенизаторе Парра, затем катализатор отфильтровывают через прокладку целита. Фильтрат упаривают в вакууме, оставшееся масло растворяют в 50 мл дихлорметана. Раствор фильтруют через небольшую прокладку силикагеля для удаления следов катализатора и углерода. Фильтрат упаривают, следы растворителя удаляют в вакууме. Масло медленно кристаллизуется, и получают 5.77 г (80 % выход) аналитически чистого светло-оранжевого твердого продукта. Т.пл. 56-58°C.

ИК (KBr) 3501, 3335, 3175, 1657, 1611, 1472, 1373, 1300, 1169, 1117, 993, 850 cm^{-1} , ^1H ЯМР δ 4.40 (шир. с, 2H), 6.64 (дд, 1H, $J=5.6, 2.3$ Гц), 6.89 (д, 1H, $J=3.3$ Гц), 8.30 (д, 1H, $J=5.6$ Гц).

Элементный анализ для $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2$:

Вычислено: 44.45 H 3.11 F 35.16

N 17.28

Найдено : 44.56 H 2.95 F 35.14

N 17.28

HRMS для $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2$: вычислено 162.0405, найдено 162.0402.

Получение промежуточного соединения (30)

Этил-4-(6-трифторметилпиридилил) ксантофената

Раствор 4.86 г амина (29) (0.03 молей) в 30 мл концентрированной H_2SO_4 охлаждают до 0°C и прибавляют по каплям в течение 15 мин охлажденный до 0°C водный раствор (30 мл воды) 2.69 г NaNO_2 (39 ммолей). Смесь коричневого цвета непрерывно перемешивают 5 минут при этой температуре, вносят по каплям охлажденный льдом раствор 8.17 г этилксантогената калия (51.0 ммолей) в 30 мл воды, температуру реакции при этом поддерживают 0-5°C. Смесь нагревают до комнатной температуры, прибавляют дихлорметан (125 мл). Водный слой нейтрализуют до pH 7 твердым Na_2CO_3 . Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют этилацетатом (3 x 50 мл). Органические слои объединяют, сушат над безводным NaSO_4 , упаривают. Остаток хроматографируют при использовании колонки с силикагелем при элюировании системой

растворителей этилацетат/гексан с градиентом (2:98, 2.5:97.5, 3:97). Соединение (30) выделяют в виде желтого масла с 36 % выходом и используют без дальнейшей очистки.

ИК (в чистом виде) 3061, 2988, 2901, 1738, 1584, 1555, 1406, 1323, 1252, 1184, 1146, 1038, 845, 720 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.38 (т, 3Н, $J=7.1$ Гц), 4.66 (кв, 2Н, $J=7.1$ Гц), 7.60 (дд, 1Н, $J=5.0, 1.3$ Гц), 7.83 (д, 1Н, $J=1.0$ Гц), 8.77 (д, 1Н, $J=5.0$ Гц).

HRMS для $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NOS}_2$ ($M+1$): вычислено 268.0077, найдено: 268.0065.

Получение соединения 31 (соединение 17А)

3,4-дигидро-2,6-диметил-4-оксо-5-[4(6-трифторметилпиридилилтио)]-хиназолина

К раствору 0.67 г ксантигената (30) (2.5 ммолей) в 3 мл MeOH прибавляют 2.5 мл 1N KOH в метаноле, смесь перемешивают 1-1/2 ч, упаривают досуха, к остатку прибавляют 10 мл безводного N,N-диметилацетата, 0.25 г хиназолина (6) (10.0 ммолей), 0.1 г бромида меди (1) и 0.1 г окиси меди (1). Смесь нагревают 6 ч при 90°C, упаривают растворитель. Твердый продукт обрабатывают 50 мл $\text{H}_2\text{S}/\text{MeOH}$ раствором (20 г/л) в течение 1 часа. Смесь фильтруют, фильтрат упаривают досуха. Остаток очищают хроматографически на двуокиси кремния при элюировании MeOH/ CH_2Cl_2 (5 : 95) и получают 65 мг (18.5 % от теоретического) твердого вещества желтого цвета, т.пл. 240-245°C.

ИК (KBr) 3440, 3190, 3057, 2950, 1675, 1630, 1595, 1321, 1140, 720 cm^{-1} , ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2.28 (с, 3Н), 2.42

(с, 3Н), 6.97 (д, 1Н, $J=5.2$ Гц), 7.46 (д, 1Н, $J=1.1$ Гц), 7.67 (д, 1Н, $J=8.4$ Гц), 7.84 (д, 1Н, $J=8.4$ Гц), 8.37 (д, 1Н, $J=5.2$ Гц), 12.05 (шир. с, 1Н).

HRMS для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$: вычислено 351.0656, найдено 351.0653.

Получение соединения 32 (соединения 18А)

2-амино-3,4-дигидро-6-метил-4-оксо-5-[4-(6-трифторметилпиридилилтио)]-хиназолина

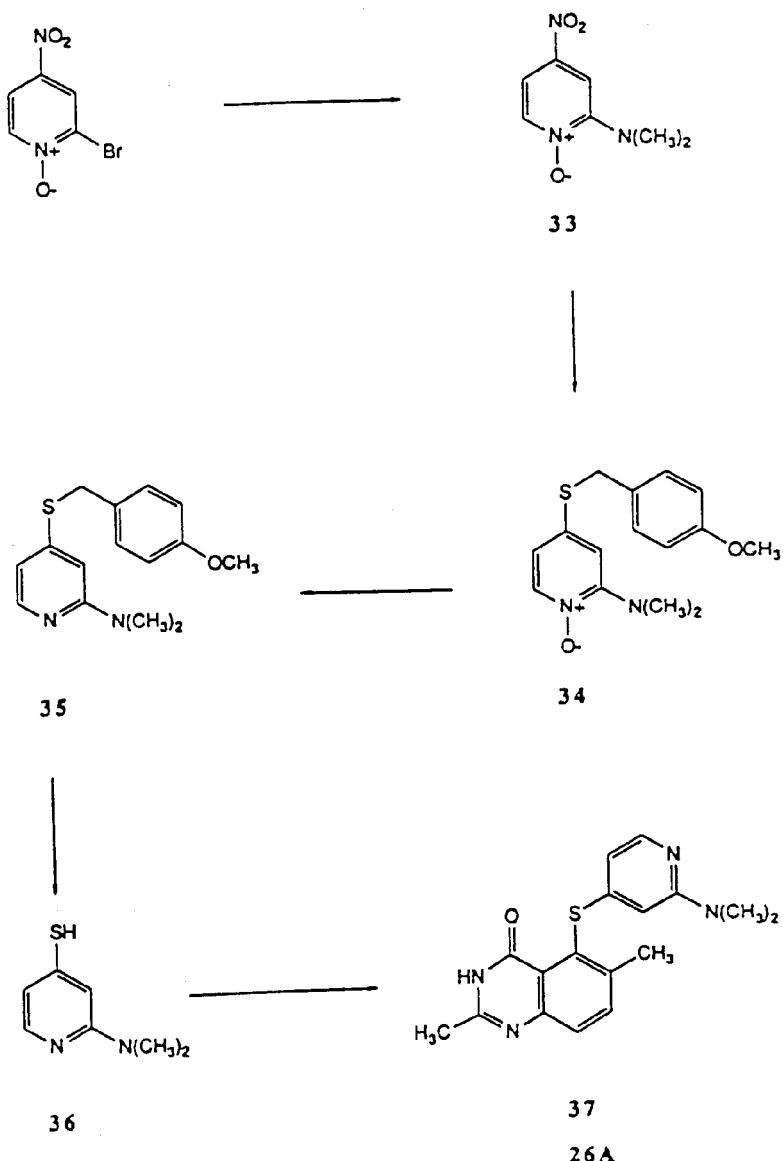
Соединение получают с 22 % выходом по методике, приведенной выше. Желтовато-коричневое твердое вещество, т.пл. 247-249°C.

ИК (KBr) 3421, 2056, 1650, 1625, 1485, 1419, 1328, 1146, 815, 724 cm^{-1} , ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2.30 (с, 3Н), 6.50 (шир. с, 2Н), 6.97 (дд, 1Н, $J=4.1, 1.2$ Гц), 7.30 (д, 1Н, $J=8.4$ Гц), 7.39 (д, 1Н, $J=1.0$ Гц), 7.62 (д, 1Н, $J=8.6$ Гц), 8.36 (д, 1Н, $J=5.2$ Гц), 12.10 (шир. с, 1Н).

HRMS для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ ($M+1$): вычислено 353.0677, найдено 353.0684.

Пример 6: Получение соединения 26А

Соединение 26А получают по следующей схеме реакции:



Получение промежуточного соединения (33)

6-диметиламино-4-нитропиридин-N-окиси

К раствору 5.0 г (23 ммолей) 2-бром-4-нитропиридин-N-окиси⁴ в 75 мл тетрагидрофурана прибавляют 1.1 г (24 ммолей) диметиламина, перемешивают 3 часа, отфильтровывают гидробромид диметиламина. Фильтрат упаривают, хроматографируют на колонке с двуокисью кремния при алкировании метанолом/дихлорметаном, 4:96. Продукт выделяют в виде твердого вещества оранжевого цвета (т.пл. 128-130°C) с 83 % выходом.

ЯМР (CDCl_3) δ 3.14 (с, 6H), 7.67 (м, 2H), 8.24 (д, 1H, $J=7.1$ Гц). Элементный анализ для $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$:

Вычислено: C 45.60 H 4.95

N 22.94

Найдено : C 46.00 H 5.00

N 22.96

Получение промежуточного соединения (34)

6-диметиламино-4-(4-метоксибензилтио)-пиридин-N-окиси

К раствору 1.1 г (7.1 ммолей) 4-метокси- α -толуолтиола в 75 мл безводного ДМФА прибавляют 0.28 г (7.0 ммолей, 60 вес. % дисперсия в минеральном масле), перемешивают 1 час, добавляют по каплям 1.2 г (6.55 ммолей) пиридин-N-окиси 33 в 25 мл безводного ДМФА,

перемешивают 2 часа, выливают в 200 мл воды. Водный раствор экстрагируют 500 мл диэтилового эфира, разделяют слои. Эфирный слой сушат над безводным $MgSO_4$, эфир упаривают и получают соединение 34 в виде желтовато-коричневого твердого вещества с выходом 63 %.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.06 (C, 6H), 3.83 (c, 3H), 4.16 (c, 2H), 6.60 (d, 1H, $J=2.5$ Гц), 6.70 (d, 1H, $J=7.0$ Гц), 6.90 (d, 2H, $J=8.7$ Гц), 7.30 (d, 2H, $J=8.7$ Гц), 8.0 (d, 1H, $J=7.0$ Гц).

Получение промежуточного продукта (35)

6-диметиламино-4-(4-метоксибензилтио)пиридина

Исходную П-окись пиридина 34 (0.60 г, 2.07 ммолей) восстанавливают по методу получения соединения 25. После окончания реакции смесь выливают в 200 мл воды, pH доводят до 7. Водный раствор экстрагируют этилацетатом (500 мл), органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , отфильтровывают и упаривают. Выделяют без хроматографической очистки продукт 35 в виде твердого вещества желтого цвета с 88 % выходом.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.08 (c, 3H), 3.82 (c, 3H), 4.17 (c, 2H), 6.34 (d, 2H, $J=1.3$ Гц), 6.48 (d, 1H, $J=5.5$ Гц), 6.87 (d, 2H, $J=8.7$ Гц), 7.33 (d, 2H, $J=8.7$ Гц), 8.0 (d, 1H, $J=5.5$ Гц).

Получение промежуточного соединения (36)

6-диметиламино-4-меркаптопиридина

К раствору пиридина (36) (0.40 г, 1.46 ммолей) в муравьиной кислоте (10 мл) при 0°C прибавляют 1.2 г $Hg(OAc)_2$ в 3 мл воды, удаляют баню со льдом, перемешивают 12 ч, значение pH регулируют добавлением водного аммиака. Образовавшийся серый осадок отфильтровывают, промывают избытком воды, сушат на воздухе, обрабатывают насыщенным раствором H_2S / метанолом.

Образовавшийся черный твердый осадок (HgS) отфильтровывают, фильтрат упаривают досуха и получают твердое вещество желтого цвета (89 %), которое используют далее без дальнейшей очистки.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.12 (c, 3H), 3.5 (шир. с, 1H), 6.5 (d, 1H, $J=5.3$ Гц), 6.57 (d, 1H, $J=3.6$ Гц), 7.69 (d, 1H, $J=5.5$ Гц).

Получение соединения 37 (соединение 26A)

3,4-дигидро-2,6-диметил-4-оксо-5-[4-(6-диметиламинопиридилтио)]-хиназолина

Это соединение получают из промежуточных продуктов 6 и 36 при использовании методики получения соединения 9 (8A). Сырой продукт хроматографируют на колонке с силикагелем при использовании $MeOH/CH_2Cl_2$ (8:92) и получают желтовато-коричневый продукт с 21 % выходом.

1H ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 1.97 (c, 3H), 2.08 (c, 3H), 2.56 (c, 3H), 5.55 (d, 1H, $J=5.4$ Гц), 5.82 (d, 1H, $J=1.2$ Гц), 7.27 (d, 1H, $J=8.4$ Гц), 7.44 (d, 1H, $J=5.2$ Гц), 7.45 (d, 2H, $J=8.4$ Гц), 12.75 (шир. с, 1H).

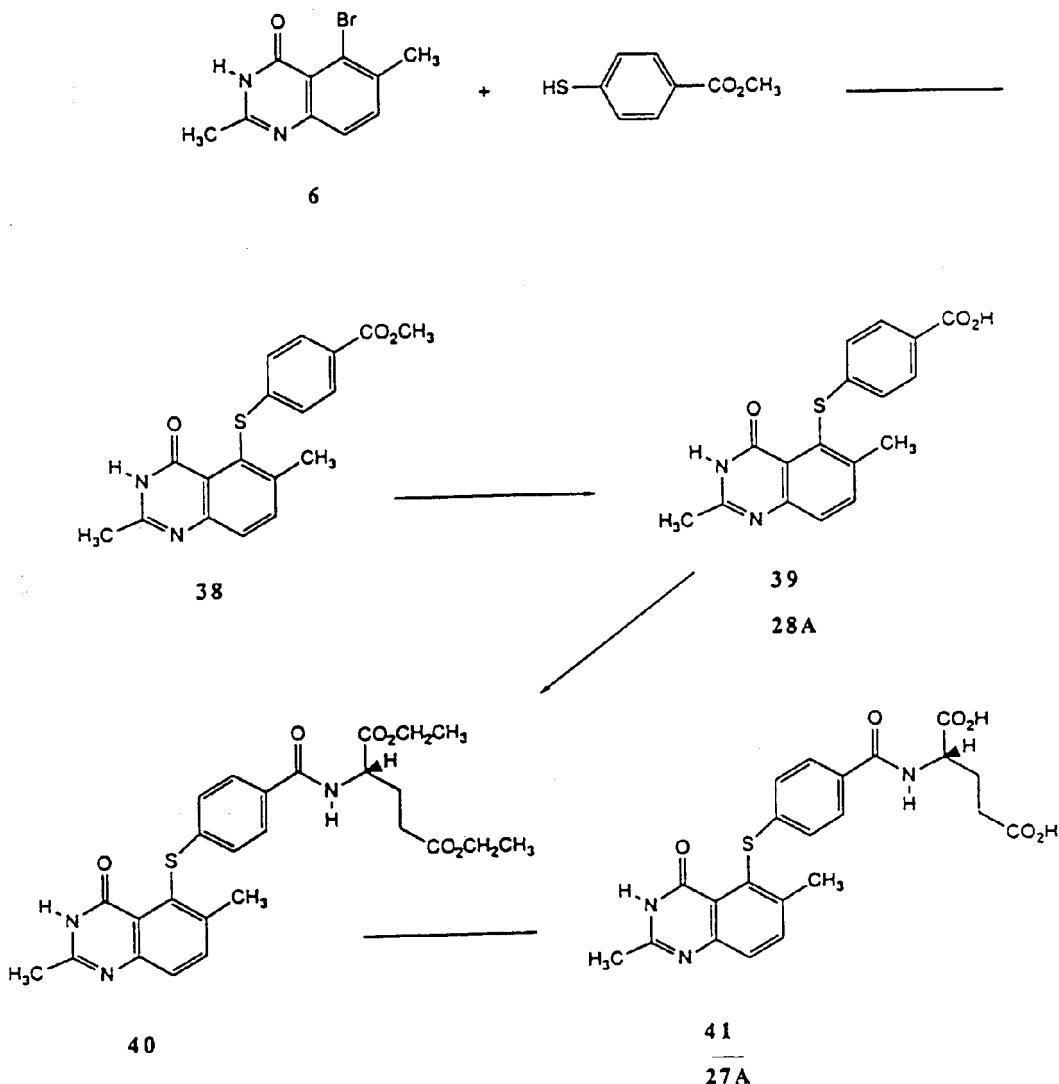
Элементный анализ для $C_{17}H_{18}N_4OS \cdot 0.5 H_2O$:

Вычислено: C 60.82 H 5.66 N 16.69 S 9.54

Найдено: C 61.01 H 5.63 N 16.55 S 9.42

Пример 7: Получение соединений 27A и 28A

Соединения 27A и 28A получают по схеме реакций:



Получение промежуточного соединения (38)

Метил-4-[3,4-дигидро-2,6-диметил-4-оксо-5-хиназолинил]тио]бензоат

Это соединение получают из промежуточного продукта 6 и метил-4-меркаптобензоата [(P.R. Marsham et al., J Med. Chem., 34, 2209 (1991), и E. Campagne et al., J Org. Chem., 27, 2835)] по методике, предложенной для синтеза соединения 9 (8A). После нагревания смеси при 90°C в течение 16 ч, упаривают в вакууме ДМФА, твердый остаток суспензируют в метаноле. Через суспензию при перемешивании медленно пропускают газообразный H₂S в течение приблизительно 5 мин. Темный осадок (CuS), который образовывается при этом, отфильтровывают. Фильтрат упаривают, остаток очищают хроматографически на колонке с двуокисью кремния при элюировании метанол/дихлорметаном (5:95) и получают с 85 % выходом желтовато-коричневое твердое вещество.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2.26 (с, 3H), 2.43 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 6.94 (д, 2H, J=8.4 Гц), 7.22 (д, 1H, J = 8.5 Гц), 7.52 (д, 1H, J=8.5 Гц), 7.71 (д, 2H, J=8.4 Гц), 11.7 (шир. с, 1H).

HRMS для C₁₈H₁₆N₂O₃S: вычислено 340.0898, найдено 340.0882.

Получение соединения (39) (соединение 28A)

4-[3,4-дигидро-2,6-диметил-4-оксо-5-хиназолинил]тио] бензойной кислоты

Этанольный раствор (5 мл), содержащий 0.186 г (0.55 ммолей) метилового эфира 38 и 0.5 мл водного 1 N NaOH нагревают 4 ч при 50°C, упаривают досуха, полученную натриевую соль растворяют в 3 мл воды. Раствор осторожно подкисляют до pH 4 концентрированной HCl. Свободную кислоту отфильтровывают, промывают 5 мл холодной воды. Твердый продукт сушат в

экскаторе над CaSO_4 и получают 0.15 г (84 %) кислоты 39 (28A) в виде твердого вещества бежевого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2.29 (с, 3H), 2.45 (с, 3H), 7.0 (д, 2H, $J=8.5$ Гц), 7.44 (д, 1H, $J=8.6$ Гц), 7.71 (д, 2H, $J=8.4$ Гц), 7.74 (д, 1H, $J=8.3$ Гц).

HRMS для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: вычислено 326.0742, найдено 326.0725.

Получение промежуточного соединения (40)

Диэтил-N-[4((3,4-дигидро-2,6-диметил-4-оксо-5-хиназолинил)тио) бензоил]-L-глутамата

К раствору бензойной кислоты 39 (60.0 мг, 18.4 ммолей) и гидрохлорида диэтилового эфира глутаминовой кислоты (0.144 г, 0.6 ммолей) в 5 мл безводного ДМФА при 0°C при перемешивании прибавляют дифенилfosфорилазид (0.15 мл, 0.7 ммолей), выдерживают 15 минут, прибавляют 0.2 мл (1.4 ммолей) триэтиламина, перемешивают 12 часов при комнатной температуре, растворитель упаривают в вакууме. Твердый остаток обрабатывают 5 мл воды, значение pH осторожным добавлением концентрированной HCl доводят до 6, водный раствор экстрагируют CHCl_3 (3 x 10 мл). Органические слои объединяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют, упаривают досуха. Продукт очищают хроматографически на двуокиси кремния при элюировании метанол/дихлор-метаном, 10:90. Выделяют твердый продукт желтовато-коричневого цвета (78.0 мг, 82 %).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1.11 (м, 6H), 1.61 (м, 2H), 1.79 (м, 2H), 2.26 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 3.26 (м, 1H), 4.05 (м, 4H), 6.96 (д, 2H, $J=8.4$ Гц), 7.55 (д, 1H, $J=8.5$ Гц), 7.64 (д, 2H, $J=8.4$ Гц), 7.71 (д, 1H, $J=8.5$ Гц), 8.60 (д, 1H, $J=5.3$ Гц), 12.10 (шир. с, 1H).

HRMS для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ($M+1$): вычислено 512.1843, найдено 512.1855.

Получение соединения (41) (соединение 27A)

N-[4-((3,4-дигидро-2,6-диметил-4-оксо-5-хиназолинил)тио)бензоил]-L-глутаминовой кислоты

К диэтиловому эфиру 40 (78.0 мг, 0.15 ммолей) в 5 мл этанола прибавляют 0.5 мл водного 1 N NaOH , перемешивают 3 часа при 50°C до исчезновения на ТСХ исходного соединения, затем раствор упаривают досуха. Динатриевую соль растворяют в 2 мл воды, подкисляют до pH 4 концентрированной HCl, отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают его 5 мл холодной воды, сушат в вакууме над CaSO_4 и получают 50 мг (72 %) не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1.95 (м, 2H), 2.05 (м, 2H), 2.26 (с, 3H), 2.46 (с, 3H), 4.40 (м, 1H), 6.93 (д, 2H, $J=8.4$ Гц), 7.55 (д, 1H, $J=8.4$ Гц), 7.65 (д, 2H, $J=8.5$ Гц), 7.71 (д, 1H, $J=8.40$ Гц), 8.40 (шир. д, 1H, $J=5.4$ Гц), 12.00 (шир. с, 1H).

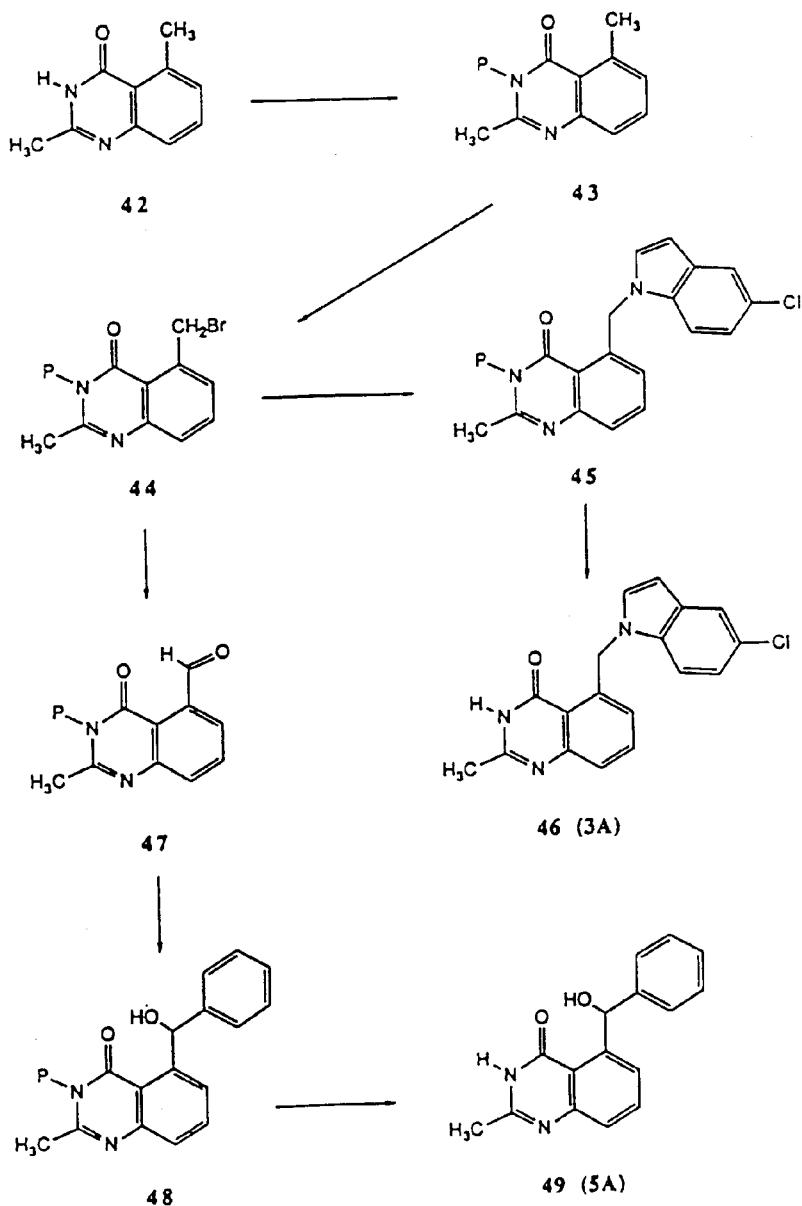
Элементный анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 2\text{HCl}$

Вычислено: C 50.05 H 4.36 N 7.96 S 6.06

Найдено: C 50.38 H 4.69 N 7.60 S 5.77

Пример 8: Получение соединений 3A а 5A

Соединения 3A и 5A получают по схеме реакций:



Получение промежуточного соединения (42)

3,4-дигидро-2,5-диметил-4-оксохиназолиона

Это соединение получают через соответствующий бензоксазинон из 6-метилантраниловой кислоты при использовании методики получения хиназолиона (6). Твердый продукт перекристаллизовывают из этанола (т.пл. 258-259°C).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2.53 (с, 3H), 2.89 (с, 3H), 7.20 (д, 1H, J=7.3 Гц), 7.50 (д, 1H, J=8.0 Гц), 7.59 (дд, 1H, J=8.1, 7.3 Гц), 11.52 (шир. с, 2H).

Элементный анализ для C₁₀H₁₀N₂OS :

Вычислено: С 68.95 Н 5.79

Н 16.08

Найдено: С 69.03 Н 5.82 Н 16.03

Получение промежуточного соединения (43)

2,5-диметил-3-[2-(trimethylsilyl)этоксиметил]-хиназолин-4-она

К 70 мл сухого ДМФА прибавляют 2.175 г (12.5 ммолей) хиназолиона (42), охлаждают до 0°C, вносят порциями при перемешивании 0.55 г NaH (13.75 ммолей, 60 % дисперсия в масле), смесь окрашивается в зеленый цвет, затем позволяют смеси нагреться до комнатной температуры,

перемешивают до окончания выделения газа (H_2). Раствор повторно охлаждают до 0°C, прибавляют по каплям 2-(trimетилсилил)этоксиметилхлорид SEM-Cl (2.45 мл, 13.75 ммолей) и наблюдают образование мути ($NaCl$). После добавления всего SEM-Cl, баню со льдом удаляют, реакционную смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре, выливают в воду (300 мл), экстрагируют гексаном (3x150 мл). Органические слои объединяют, сушат над безводным $MgSO_4$, фильтруют и частично упаривают. Образующийся белый осадок отфильтровывают и с помощью TCX и 1H ЯМР показывают, что это исходное вещество (42). Фильтрат упаривают и получают масло светло-желтого цвета, которое пропускают через хроматографическую колонку с силикагелем при элюировании смесью диэтиловый эфир/петролейный эфир (1:1) и получают 3.0 г (79 %) продукта (43) в виде масла.

ИК (в чистом виде) 2980, 1675, 1600, 1572, 1460, 1380, 1287, 1248, 1075, 858, 835 cm^{-1} .

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0.00 (с, 9Н), 0.95 (дд, 2Н, $J=8.2, 7.2$ Гц), 2.66 (с, 3Н), 2.84 (с, 3Н), 3.68 (дд, 2Н, $J=6.2, 7.1$ Гц), 5.52 (с, 2Н), 7.18 (д, 1Н, $J=6.8$ Гц), 7.43 (дд, 1Н, $J=8.0, 7.3$ Гц), 7.55 (дд, 1Н, $J=8.0, 7.5$ Гц).

Получение промежуточного соединения (44)

5-бромметил-2-метил-3-[2'-(trimетилсилил)этоксиметил] хиназолин-4-она

К раствору защищенного SEM хиназолинона (43) (2.28 г, 7.5 ммолей) в 30 мл CCl_4 прибавляют 1.47 г (8.23 ммолей) N-бромсукцинида, светло-желтый раствор мягко нагревают до кипения, до получения гомогенной массы, затем начинают под действием лампы 200 вт реакцию бензилбромирования, наблюдают окрашивание в темно-оранжевый цвет, выдерживают приблизительно 15 минут, цвет постепенно исчезает и выпадает сукцинид. Реакцию охлаждают, фильтруют, промывают 25 мл CCl_4 . Фильтрат промывают минимальным количеством воды (приблизительно 5 мл), разделяют, сушат над $MgSO_4$, повторно фильтруют и упаривают с удалением образующийся в процессе упаривания твердый остаток, который далее очищают на хроматографической колонке с двуокисью кремния при элюировании системой диэтиловый эфир/петролейный эфир с градиентом 15/85, 20/80, 25/75, 30/70, 35/65.

Чистый бромид (1.25 г) выделяют в виде белого твердого продукта с выходом 43 % (54 % по превращению (43), т.пл. 78-80 °C).

ИК (KBr) 3085, 2980, 1675, 1608, 1382, 1340, 1293, 1248, 1075, 860, 830, 710 cm^{-1} , 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0.00 (с, 9Н), 0.93 (дд, 2Н, $J=8.3, 7.1$ Гц), 2.66 (с, 3Н), 3.68 (дд, 2Н, $J=8.4, 7.1$ Гц), 5.24 (с, 2Н), 5.55 (с, 2Н), 7.38 (дд, 1Н, $J=7.2, 1.5$ Гц), 7.55 (дд, 1Н, $J=7.5, 1.5$ Гц), 7.61 (дд, 1Н, $J=7.5, 7.2$ Гц).

Элементный анализ для $C_{16}H_{23}BrN_2O_2Si$:

Вычислено: С 50.12 Н 6.04 Br 20.84 N 7.30

Найдено: С 50.35 Н 6.06 Br 21.01 N 7.32.

Получение промежуточного соединения (45)

5-хлор-N-[2'-метил'-3-(2''-(trimетилсилил)этоксиметил)-4'-оксо-5'-хинозолил)метил]

индола

К 0.417 г (2.75 ммолей) 5-хлориндола в 6.5 мл безводного ДМФА при 0°C при перемешивании прибавляют порциями 0.11 г (2.75 ммолей, 60 % дисперсия в масле) NaH .

Как только образуется анион (приблизительно 30 минут) вносят 0.958 г (2.5 ммолей) бромметил-хиназолина (44), растворенного в 0.5 мл безводного ДМФА. Окончание реакции фиксируют по исчезновению пятна исходного материала на TCX (40 % эфир/петролейный эфир). Добавляют лед для того, чтобы остановить образование избытка аниона, затем вносят 20 мл воды, экстрагируют диэтиловым эфиром (3 x 50 мл). Органические слои объединяют, сушат над $MgSO_4$, фильтруют, упаривают, остаток очищают на хроматографической колонке с двуокисью кремния при элюировании смесью диэтиловый эфир/петролейный эфир (40:60). Кристаллический твердый продукт белого цвета выделяют (0.927 г, 82 %, т. пл, 98-99°C).

ИК (KBr) 3095, 2980, 1715, 1595, 1565, 1440, 1345, 1280, 1245, 1175, 1060, 932, 834, 795, 755, 720, 612 cm^{-1} ,

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0.03 (с, 9Н), 1.00 (м, 2Н), 2.71 (с, 3Н), 3.74 (м, 2Н), 5.55 (с, 2Н), 6.04 (с, 2Н), 6.25 (дд, 1Н, $J=7.4, 1.3$ Гц), 6.54 (дд, 1Н, $J=3.1, 0.3$ Гц), 7.08 (м, 2Н), 7.18 (д, 1Н, $J=3.1$ Гц), 7.45 (м, 2Н), 7.63 (дд, 1Н, $J=1.6, 1.0$ Гц).

Элементный анализ для $C_{24}H_{28}ClN_3O_2Si$:

Вычислено: С 63.48 Н 6.21 Cl 7.80 N 9.25

Найдено: С 63.41 Н 6.13 Cl 7.91 N 9.19

Получение соединения (46) (соединение 3А)

5-хлор-N-[(3,4-дигидро-2-метил-4-оксо-5-хиназолил)метил]индола

К защищенному SEN хиназолину (45) (0.75 г, 1.65 ммолей) в 1.5 мл ТГФ прибавляют 6.0 мл 1.0 М ТГФ раствора тетрабутиламмоний фторида, нагревают при перемешивании 7 ч при 50 °C, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 20 мл воды, экстрагируют большим избытком (200 мл) этилацетата. Органический слой отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют, упаривают, удаляют образующийся в процессе упаривания остаток, который перекристаллизовывают из этилацетата и получают продукт (46) (соединение 3А) с 46 % выходом. Т.пл. 251-252 °C.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2.34 (с, 3Н), 6.08 (с, 2Н), 6.14 (дд, 1Н, J=7.3, 1.0 Гц), 6.53 (дд, 1Н, J=3.0, 0.5 Гц), 7.05 (дд, 1Н, J=8.7, 2.1 Гц), 7.34 (д, 1Н, J=8.8 Гц), 7.46 (м, 2Н), 7.56 (д, 1Н, J=3.1 Гц), 7.64 (д, 1Н, J=2.1 Гц), 12.30 (шир. с, 1Н).

Элементный анализ для C₁₈H₁₄ClN₃ 0.0.1 Et OAc:

Вычислено: С 66.45 Н 4.49 Cl 10.66 N 12.63

Найдено: С 66.68 Н 4.62 Cl 10.95 N 12.27

HRMS для C₁₈H₁₄ClN₃O вычислено 323.0825, найдено 323.0913.

Получение промежуточного соединения (47)

5-формил-2-метил-3-[2’-(триметилсилил)этоксиметил]

хиназолин-4-она

К раствору NaOEt в этаноле, полученному при растворении 34.5 мг (1.5 ммолей) натрия в 1.5 мл абсолютного этанола, прибавляют 0.14 мл (1.56 ммолей) 2-нитропропана, прибавляют 0.575 г (1.5 ммолей) бромметилхиназолина (44), нагревают при перемешивании 12 ч при 40 °C, добавляют 10 мл воды, смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (2x50 мл). Органические слои отделяют, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, упаривают.

Остаток очищают хроматографически при использовании смеси 70 % эфира/петролейный эфир и получают 0.346 г (73 %) альдегида (47) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 0.00 (с, 9Н), 0.96 (м, 2Н), 2.73 (с, 3Н), 3.75 (м, 2Н), 5.58 (с, 2Н), 7.82 (м, 2Н), 7.87 (м, 1Н), 11.17 (с, 1Н).

Получение промежуточного соединения (48)

5-(α -гидрокситолил)-2-метил-3-[2’-(триметилсилил)этоксиметил] хиназолин-4-она

К раствору альдегада (47) (0.72 г, 2.26 ммолей) в 9.0 мл безводного ТГФ в атмосфере аргона при перемешивании при -78°C прибавляют по каплям фенилмагний бромид (0.83 мл, 3.0 М в диэтиловом эфире), оставляют до нагревания смеси до комнатной температуры, перемешивают 1 час, для остановки реакции вносят 10 мл насыщенного водного NH₄Cl. Смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (3x50 мл), разделяют, объединяют органические слои, сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и упаривают, очищают хроматографически на колонке с двуокисью кремния при элюировании смесью эфир/петролейный эфир (60:40) и получают 0.621 г бензилового спирта (48) в виде бесцветного масла с 74 % выходом.

ИК (в чистом виде) 3380, 3070, 3035, 2960, 2900, 1660, 1600, 1540, 1445, 1245, 1135, 1075, 915, 830, 695 см⁻¹.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 0.00 (с, 9Н), 0.88 (м, 2Н), 2.68 (с, 3Н), 3.54 (м, 2Н), 5.50 (с, 2Н), 5.77 (д, 1Н, J=8.3 Гц), 6.36 (д, 1Н, J=8.0 Гц), 7.25 (м, 4Н), 7.30 (м, 2Н), 7.60 (дд, 1Н, J=8.2, 1.5 Гц), 6.67 (дд, 1Н, J=7.7, 7.2 Гц).

Элементный анализ для C₂₂H₂₈N₂O₃Si:

Вычислено: С 66.63 Н 7.11 N 7.06

Найдено: С 66.66 Н 6.97 N 7.00

Получение соединения (49) (соединение 5А)

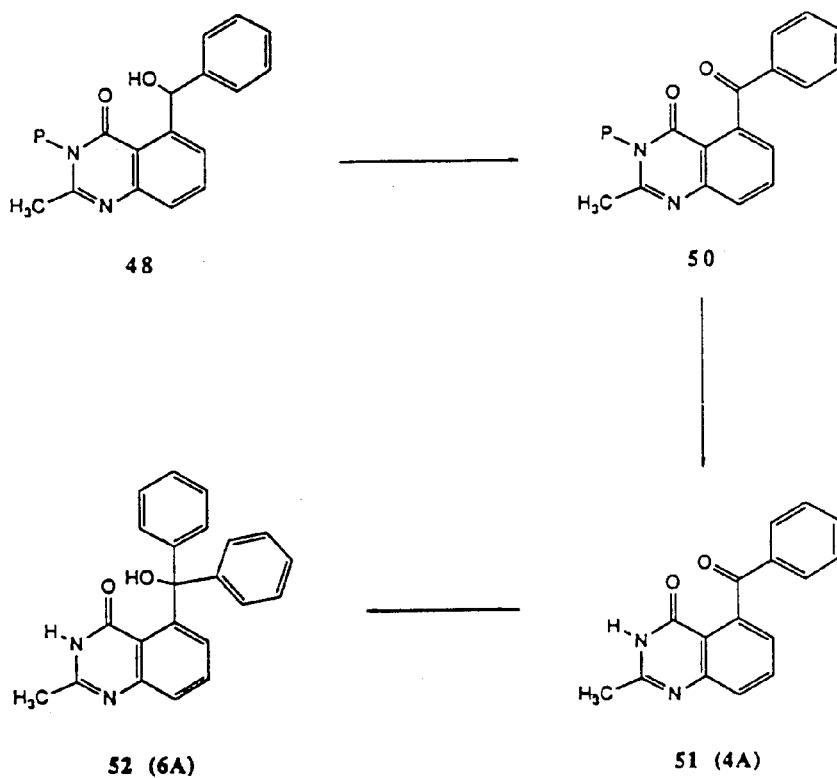
3,4-дигидро-2-метил-4-оксо-5-(α -гидрокситолил)-хиназолина

Используют тот же процесс, что и при получении соединения (46) (соединения 3А),: у SEM-хиназолина (48) снимают защитную группу при использовании 3.0 эквивалентов тетрабутиламмоний фторида, реакцию с которым проводят 4 часа при 50°C. Хиназолин (49) (соединение 5А) выделяют в виде белого твердого вещества с выходом 38 % после очистки хроматографией на окиси кремния при элюировании метанол/дихлорметаном (5:95).

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2.29 (с, 3H), 5.93 (д, 1H, J = 5.1 Гц), 7.15 (м, 1H), 7.21 (м, 3H), 7.27 (м, 2H), 7.45 (дд, 1H, J=5.6, 3.9 Гц), 7.73 (м, 2H), 12.06 (шир. с, 1H).

Пример 9: Получение соединений 4A и 6A

Соединения 4A и 5A получают по схеме реакций:



Получение промежуточного соединения (50)

5-бензоил-2-метил-3-[2'-(триметилсилил)этоксиметил] хиназолин-4-она

Бензиловый спирт (43) (0.569 г, 1.43 ммолей) в 18 мл сухого CH₂Cl₂ перемешивают в инертной атмосфере, вносят активированный MnO₂ (1.43 г), за течением реакции наблюдают ТСХ (эфир/петролейный эфир, 70/30). После исчезновения исходного материала, черную смесь фильтруют через прокладку целита, который затем промывают тщательно CH₂Cl₂ (100 мл). Фильтрат сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, упаривают и получают 0.48 г (85 %) белого твердого вещества как аналитически чистого. Т.пл. 124-125°С.

ИК (KBr) 3010, 2955, 2900, 1660, 1560, 1440, 1345, 1292, 1245, 1178, 1060, 920, 825, 685 см⁻¹.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ -0.10 (с, 9H), 0.82 (м, 2H), 2.70 (с, 3H), 3.48 (м, 2H), 5.42 (с, 2H), 7.31 (дд, 1H, J=7.1, 1.3 Гц), 7.39 (м, 2H), 7.51 (м, 1H), 7.72 (м, 1H), 7.74 (м, 2H), 7.80 (дд, 1H), J=8.2, 7.1 Гц).

Элементный анализ для C₂₂H₂₆N₂O₃Si:

Вычислено: С 66.97 Н 6.64 N 7.10

Найдено: С 66.76 Н 6.52 N 6.95

Получение соединения (51) (соединение 4A)

5-бензоил-3,4-дигидро-2-метил-4-оксо-хиназолина

К смеси (7 мл) 1:1 ТГФ: 2 N HCl прибавляют защищенный хиназолин (50) (0.255 г, 0.64 ммолей), кипятят сначала до гомогенности, затем нагревают в течение 3 часов до образования белого осадка. Смесь охлаждают до комнатной температуры, вносят 10 мл холодной воды, вносят при энергичном перемешивании избыток насыщенного водного NaHCO₃. Твердый продукт отфильтровывают, промывают тщательно холодной водой (2 x 10 мл), сушат в вакууме над активированным силикагелевым осушителем и получают аналитически чистый твердый продукт белого цвета (0.14 г) с 83 % выходом, т.пл. 288-289°С.

ИК (KBr) 3175, 3030, 2880, 1660, 1635, 1325, 1265, 880, 825, 780, 725 см^{-1} , ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2.35 (с, 3Н), 7.30 (дд, 1Н, $J=7.3, 1.0$ Гц), 7.44 (м, 2Н), 7.58 (м, 3Н), 7.71 (дд, 1Н, $J=8.3, 1.0$ Гц), 7.85 (дд, 1Н, $J=8.1, 7.3$ Гц), 12.22 (шир. с, 1Н). Элементный анализ для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$:

Вычислено: С 72.71 Н 4.57 N 10.60

Найдено: С 72.61 Н 4.70 N 10.39

Получение соединения (52) (соединение 6А)

3,4-дигидро-5-(α -дифенил-гидроксиметил)-2-метил-4-оксо-хиназолина

79.3 мг (0.3 ммолей) кетона (51) (соединения 4А) суспендируют в атмосфере аргона в 5.0 мл безводного ТГФ, затем добавляют по каплям при перемешивании при 0°C 0.375 мл фениллития (2.0 М в смеси 70:30, циклогексан:эфир). После добавления первого эквивалента реагента, исходный субстрат солюбилизируют, после полного добавления баню со льдом удаляют, перемешивают 1 час, добавляют к раствору смесь лед-вода (приблизительно 2 мл) и выливают в 50 мл CH_2Cl_2 . Водный слой экстрагируют 2 раза CH_2Cl_2 (50 мл). Органические слои объединяют, сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют, фильтрат упаривают, остаток очищают хроматографически на двуокиси кремния при элюировании $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2/4:96$. Выделяют продукт в виде белого твердого вещества (57 мг, 58 %).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2.33 (с, 3Н), 6.55 (дд, 1Н, $J=5.4, 3.6$ Гц), 7.07 (м, 4Н), 7.23 (м, 6Н), 7.59 (м, 2Н), 8.73 (с, 1Н) 12.46 (шир. с, 1Н).

HRMS для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: вычислено: 342.1368, найдено: 342.1366.

Биохимическая и биологическая оценка.

Определение константы ингибирования ферментативной тимидилатсинтазы относительно 5,10-метилентетрагидрофолата.

Активность тимидилатсинтазы измеряют с помощью модифицированного метода высвобождения трития Zomax & Greenberg [M. I. S. Zomax & G. R. Greenberg, J. Biol. Chem., 242 109 (1967)]. Константы ингибирования, K_i наклон и K_i отрезок на оси [W. W. Cleland, Biochem. Biophys. Acta 67 173 (1963)] определяют относительно кофактора (6R, 6S)-5,10-метилентетрагидрофолата, который образуется с помощью реакции тетрагидрофолата с формальдегидом [R. G. Kallen & W. P. Jencks, J. Biol. Chem., 241 5851 (1966)]. Кофактор присутствует как изменяющийся субстрат при условии насыщенного радиомеченнего 2'-деоксиуредин-5'-монофосфата (dUMP). Образцы для анализа при общем объеме 0.1 мл содержат 50 мМ Tris при pH 7.6, 10 мМ ДТТ (дитиотреитол), 1 мМ ЕДТА (этилендиаминотетрауксусная кислота) 25 мМ MgCl_2 , 15 мл формальдегида, ± 1 % ДМСО (в зависимости от растворимости соединения), 25 мкМ [^{35}H] dUMP (специфическая активность 2×10^8 число/мин/мкмоль), тетрагидрофоллат (восемь концентраций, изменяющихся в ряду от 5 мкМ до 300 мкМ) и фермент ($=30$ нг для *E. coli* TS и $=60$ нг для TS человека. Образцы для анализа TS человека также содержат 1-5 мкг/мл альбумина бычьей сыворотки для стабилизации протеина. Реакции инициируются добавлением фермента, выполняются в течение 5 минут при 24°C и затем гасятся добавлением активированного угля (15 мг в 0.1 мл воды). Эти образцы центрифугируют при 10000 об/мин в течение 12-15 минут при 40°C для удаления непрореагировавшего dUMP, который связывается с углем, 0.1 мл всплывающих фрагментов отсчитывают с помощью сцинтиляции жидкости в присутствии 5 мл эколюма для определения высвобождения трития по 5 положениям dUMP. Стандартная кривая строится в присутствии ингибитора, определяются три дополнительные кривые, содержащие ингибитор при приблизительно 0.5-2 K_i . Экспериментальные результаты анализируют EZ-FIT нелинейным регрессионным анализом программами (Perrella Scientific, Springfield, PA), который используется для всех точек данных одновременно для схемы смешанного неконкурентного ингибирования. Полученные результаты приведены в таблице. Первая графа для каждого соединения представляет K_i наклон и графа ниже является K_i отрезок на оси.

Определение ингибирования роста опухолевых клеток при тестировании *in vitro*

Рост клеток в присутствии обсуждаемых соединений оценивают при использовании трех линий клеток: L1210 murine leukemia (ATCC CCL 219), CCFR-CRM, лейкемическая лимфобластическая линия Т-клеток человека (ATCC CCL 119) и аденоомакарциномы тимидинкиназы-дефицитной ободочной кишки человека $\text{GC}_3/\text{M TK}^-$ (приведены докторами Р.Д. и J.A. Houghton, St. Jude Childrens Research Hospital, Мемфис, TN). Линии клеток сохраняют в среде

RPMI 1640, содержащей 5 % (L1210, CCRF-CEM) или 10 % (GC₃/M TK⁻) дезактивированной нагревом фетальной бычьей сыворотки без антибиотиков.

Содержание IC₅₀ определяется в 150 мкл микрокультур, каждая из которых содержит 1500 (L1210) или 10000 (CCRF-CEM, GC₃/M TK⁻) клеток, при оценке на пластине с 96 отверстиями в питательной среде, к которой добавляют 50 ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина. Рост измеряют в течение 3 дней (L1210) или 5 дней (CCRF-CEM, GC₃/M TK⁻) непрерывного воздействия для изменения концентраций каждого испытываемого соединения, выдерживают 4 часа после первоначального посева клеток, с помощью анализа восстановления МТТ-тетразолия T.J. Mossmann [J. Immunol. Meth. 65 55 (1983)], модифицированного по Alley et al., [Cancer Res. 48 589 (1988)]. Водонерастворимые производные растворяют в DMSO и разбавляют до конечной концентрации 0.5 % в культуре клетки.

Результаты, полученные по этой методике приведены ниже в табл. 2. Хотя табл. 2 показывает, что некоторые соединения не проявляют не особенно хорошее ингибирирование TS, эти соединения представляют потенциальный интерес, потому что они могут проявить другую противоопухолевую активность, такую как токсичность к клеткам L1210 в культуре ткани.

Таблица 2

Ki (мкМ)			Культура клеток (IC ₅₀ мкМ)		
	E. Coli	человека	L1210	CCRF-CEM	GC3-M (TK-)
1	2	3	4	5	6
1A	> 100	> 100	-	-	-
2A	> 10	> 10	-	-	-
3A	> 3	> 3	-	10 % > 12.3	20 % > 12.7
4A	-	-	-	-	-
5A	-	-	-	-	-
6A	> 10	> 10	2.3	4.0	> 4.98
7A	38 ± 5	2.1 ± 0.5	14 68 % @ 20 um	37 % @ > 26.9	никакой @ > 26.9
8A	0.89 ± 0.28	0.062 ± 0.23	3.5	5.2	6.0

1	2	3	4	5	6
9A	0.22 ± 0.07	0.13 ± 0.04	1.8	2.1	4.5
10A	0.75 ± 0.08	0.083 ± 0.011	3.0	2.9	> 4.0
11A	21 ± 13	2.0 ± 0.4	никакой @ > 3.33	17 % @ > 3.33	никакой @ > 3.33
12A	0.55 ± 0.05	0.07 ± 0.001	4.2	4.2	5.0
13A	3.9 ± 0.9	0.64 ± 0.01	21	26	32
14A	0.15 ± 0.03	0.017 ± 0.008	1.0	0.81	1.0
15A	190 ± 130	19 ± 11	27 % @ > 50	40 % @ > 50	4 % @ > 50
16A	0.76 ± 0.12	0.048 ± 0.006	3.1	3.8	> 5.0
17A	0.54 ± 0.17	0.13 ± 0.03	8.1	8.6	15.0
18A	-	-	1.8	33 % @ > 2.0	33 % @ > 2.0
19A	-	-	-	-	-
20A	311 ± 99	61 ± 17	40 % @ > 50	20 % @ > 50	никакой @ > 50
21A	> 80	190 ± 25	28 % @ > 50	42 % @ > 50	никакой @ > 50
22A	9.3 ± 1.6	1.1 ± 0.3	4 % @ > 2.5	никакой @ > 2.5	никакой @ > 2.5
23A	-	0.13 ± 0.009	3.5	5.1	6.1

24A	-	0.023 ± 0.001	0.55	1.1	1.2
25A	-	0.022 ± 0	0.59	1.1	1.7
26A	-	0.079 ± 0	4.05	10.5	18.0
27A	-	0.00795 ± 0	1.05	0.99	4.1
28A	-	0.115 ± 0	27 % @ > 50	никакой @ > 50	никакой @ > 50
29A	1.1 ± 0.2	0.12 ± 0.02	8.0	10.5	> 12.5
30A	0.14 ± 0	0.011 ± 0	1.6	0.88	1.5
31A	21.0 ± 6	51.0 ± 2.2	48.0	> 50	> 50
32A	> 10	> 10	> 10	6.0	30 % @ > 10
33A	36 ± 1.5	47 ± 17	25.0	18.0	20 % @ > 25

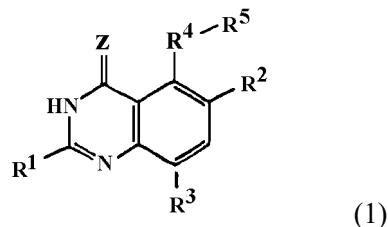
* - (анализ не выполнялся)

© обозначает «при».

В то время как изобретение описано в деталях и со ссылкой на специфические воплощения его, в него, согласно предшествующим работам, могут быть внесены различные изменения и модификации без отклонения от характера и области изобретения. Таким образом, полагается, что изобретение охватывает модификации и отклонения, при условии, что они включены в область прилагаемой формулы изобретения и ее эквивалентов.

Формула изобретения

1. Хиназолиновые соединения общего формул 1:



где R^1 представляет собой низший алкил или аминогруппу;

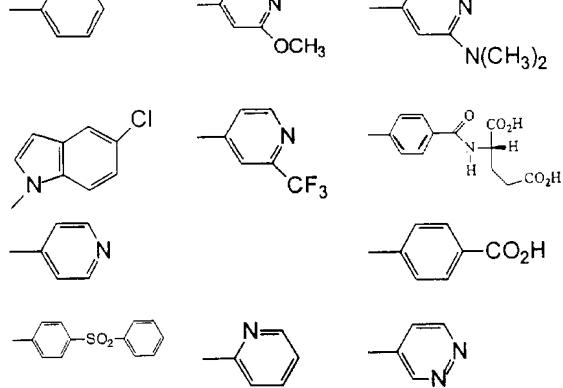
R^2 представляет собой водород, низший алкил, гидрокси, низшую алcoxигруппу;

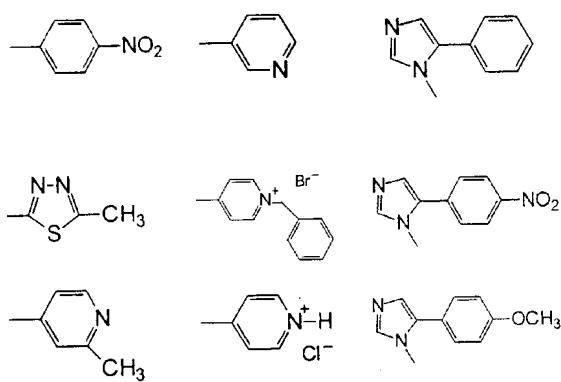
R^3 представляет собой водород;

З представляет собой кислород;

R^4 представляет собой O, S, CH_2

R^5 представляет собой группу, выбранную из ряда, включающего:





или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединения по п.1 или их фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой метильную или аминогруппу.

3. Соединения по п.2 или их фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой метил.

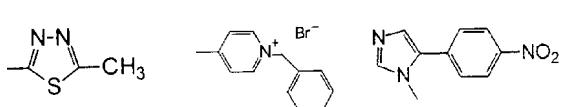
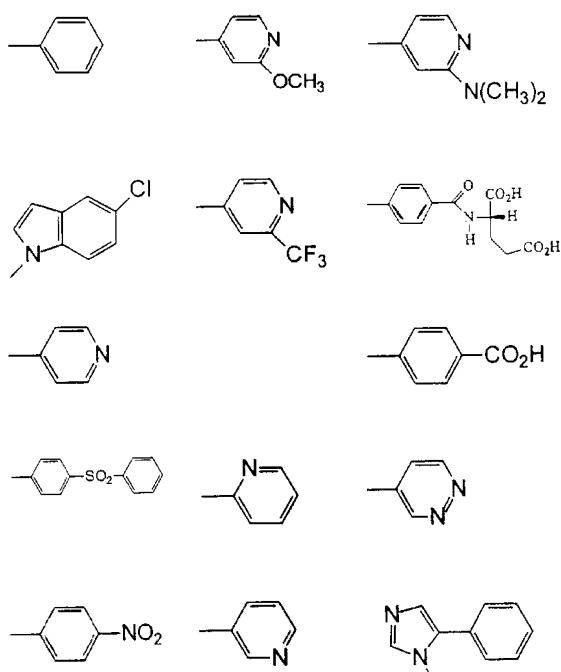
4. Соединения по п.2 или их фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой аминогруппу.

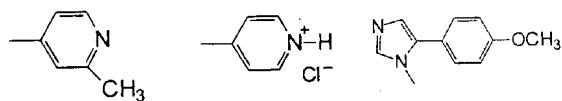
5. Соединения по п.1 или их фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой водород или метил, этил, гидрокси или метоксигруппу.

6. Соединения по п.5 или их фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой водород или метильную группу.

7. Соединения по п.1 или их фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что R^4 представляет собой серу.

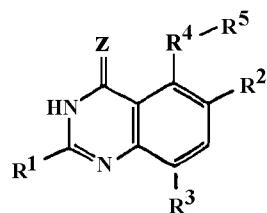
8. Соединения по п.1 или их фармацевтически приемлемые соли, отличаются тем, что R^1 представляет собой метил или аминогруппу, R^2 представляет собой водород или метил, этил, гидрокси или метоксигруппу, R^4 представляет кислород, серу или метилен, $C=O$, $CH(OH)$ или $C(OH)$ (Ph) группу и R^5 представляет собой одну из следующих групп:



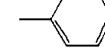
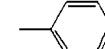
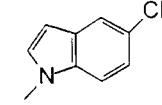
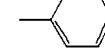
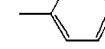
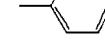
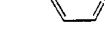
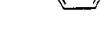
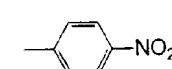


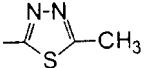
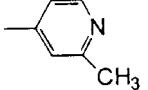
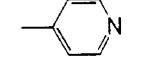
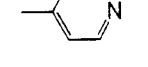
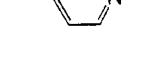
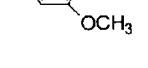
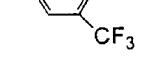
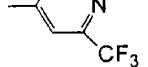
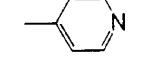
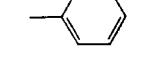
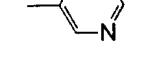
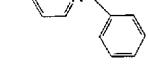
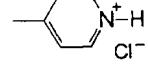
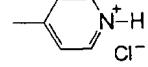
9. Соединения по п.8 или их фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой водород или метильную группу и R^4 представляет собой серу.

10. Соединения по п.1 или их фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что вышенназванные соединения выбирают из соединений общей формулы:

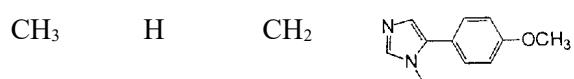
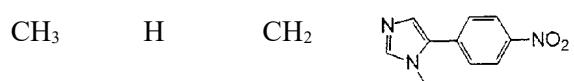
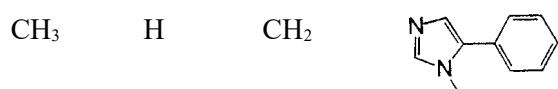
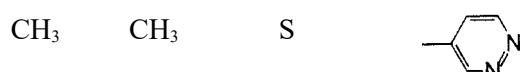
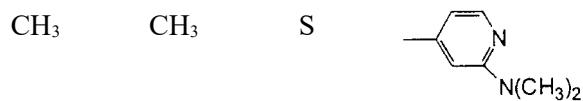
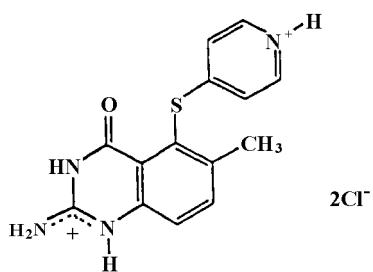


где R^3 представляет собой водород и Z представляет собой кислород.

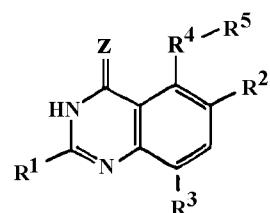
R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵
CH ₃	H	O	
CH ₃	H	S	
CH ₃	H	CH ₂	
CH ₃	H	C=O	
CH ₃	H	CH(OH)	
CH ₃	H	C(OH)(Ph)	
CH ₃	H	S	
CH ₃	CH ₃	S	
CH ₃	CH ₃	S	

CH ₃	CH ₃	S	
CH ₃	CH ₃	S	
CH ₃	OCH ₃	S	
NH ₂	CH ₃	S	
CH ₃	OH	S	
CH ₃	CH ₃	S	
CH ₃	CH ₃	S	
NH ₂	CH ₃	S	
CH ₃	CH ₂ CH ₃	S	
CH ₃	H	S	
CH ₃	CH ₃	S	
CH ₃	H	S	
CH ₃	CH ₃	S	
NH ₂	CH ₃	S	

или соединений формулы

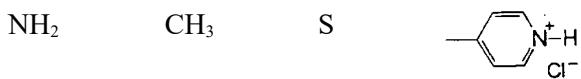


11. Соединения по п.10 или их фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что вышенназванные соединения выбирают из соединений общей формулы:

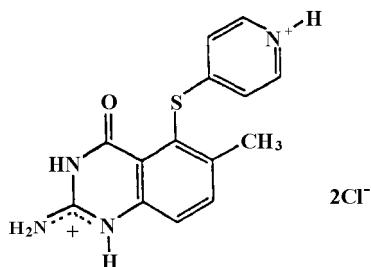


где R^3 представляет собой водород, и Z представляет собой кислород

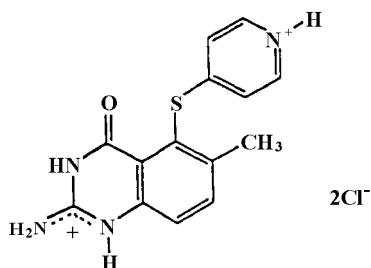
R^1	R^2	R^4	R^5
NH_2	CH_3	S	



или соединения формулы:



12. Соединения по п.11 или их фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что вышенназванные соединения имеют следующую структуру:

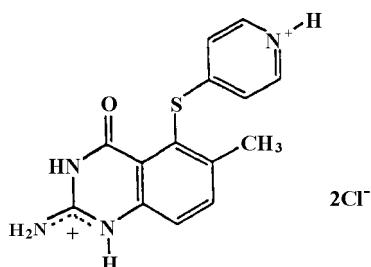


13. Соединения по п.1 или их фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что вышеназванные соединения или их соли имеют константу ингибирования тимидилатсинтазы, менее или равную приблизительно $10^{-4}M$.

14. Соединения по п.13 или их фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что вышеназванные соединения или их соли имеют константу ингибирования тимидилатсинтазы, менее или равную $10^{-7}M$.

15. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей фермент тимидилатсинтазы активностью, содержащая активный агент и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, отличающаяся тем, что композиция содержит в качестве активного агента соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пунктов 1-14.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что содержит соединение, имеющее формулу:



17. Фармацевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что композиция имеет форму, выбранную из группы, включающей формы, пригодные для перорального, парентерального, местного, внутривагинального, внутриносового, внутрибронхиального, внутриглазного, внутриушного или ректального введения.

18. Фармацевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что содержит соединение или его фармацевтически приемлемую соль, имеющие константу ингибирования тимидилатсинтазы K_i , менее или равную приблизительно $10^{-4}M$.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, отличающаяся тем, что содержит соединение или его фармацевтически приемлемую соль, имеющие константу ингибирования тимидилатсинтазы K_i , менее или равную приблизительно $10^{-7}M$.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Никифорова М.Д.
Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03