

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **64649 B1**
7(51) C 07 D 401/04,
213/78, 213/84



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

- (21) Регистров № 104812
(22) Заявено на 29.09.2000
(24) Начало на действие
на патента от: 07.04.1999

Приоритетни данни

- (31) 19817264.8 (32) 18.04.1998 (33) DE

- (41) Публикувана заявка в
бюлетин № 6 на 29.06.2001
(45) Отпечатано на 31.10.2005
(46) Публикувано в бюлетин № 10
на 31.10.2005
(56) Информационни източници:
EP 0103796

- (62) Разделена заявка от рег. №

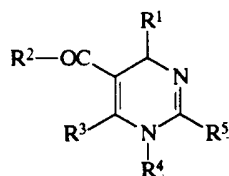
- (73) Патентоприетател(и):
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
LEVERKUSEN, (DE)

- (72) Изобретател(и):
Joern Stoelting
Koeln
Juergen Stoltefuss
Haan
Siegfried Goldmann
Thomas Kraemer
Karl-Heinz Schlemmer
Wuppertal
Ulrich Niewoehner
Wermelskirchen
Arnold Paessens
Haan
Erwin Graef
Velbert
Stefan Lottmann
Wuppertal
Karl Deres
Bad Bodendorf (DE)
Olaf Weber
Westhaven, Connecticut (US)

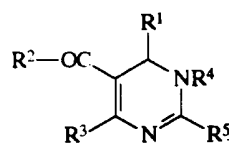
- (74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3
(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/EP1999/002344, 07.04.1999
(87) № и дата на РСТ публикация:
WO1999/054326, 28.10.1999

(54) НОВИ ДИХИДРОПИРИМИДИНИ

(57) Съединенията се използват за лечение и профилактика на хепатит В. Изобретението се отнася до съединения с общи формули



(I)



(Ia)

в които значенията на заместителите са посочени в описанието, до метод за получаване на тези съединения и до приложението им като лекарствени средства.

16 претенции

BG 64649 B1

(54) НОВИ ДИХИДРОПИРИМИДИНИ**Област на техниката**

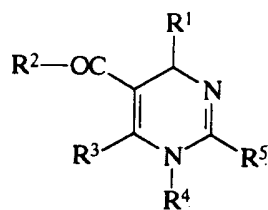
Настоящото изобретение се отнася до нови дихидропиримидинови съединения, до метод за тяхното получаване и приложението им като лекарствени средства, по-специално за лечение и профилактика на хепатит В.

Предшествашо състояние на техниката

От публикацията на EP 103 796 A2 са известни дихидропиримидини, които оказват влияние върху кръвообращението.

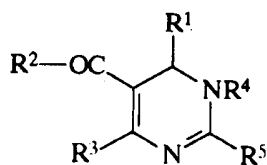
Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до нови дихидропиримидинови съединения с общата формула (I)



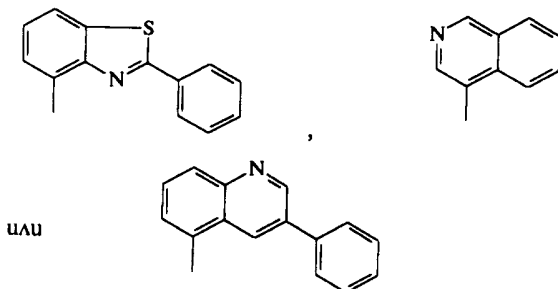
(I)

съответно до тяхната изомерна форма (1a)



(1a)

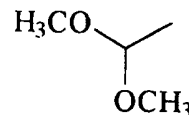
в която R¹ означава фенил, фурил, тие-нил, триазолил, пиридил, циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома или групи с формулите



или

като по-горе представените пръстенни системи могат да бъдат евентуално заместени еднократно или многократно с еднакви или различни заместители, избрани от групата халоген, трифлуорометил, нитро, циано, трифлуорометокси, карбоксил, хидроксил, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₆)-алкоксикарбонил и (C₁-C₆)-алкил, който от своя страна може да бъде заместен с арил с 6 до 10 въглеродни атома или халоген, и/или изброените пръстенни системи са евентуално заместени с групи с формули -S-R⁶, NR⁷R⁸, CO-N⁹R¹⁰, SO₂-CF₃ и -A-CH₂-R¹¹, където R⁶ означава фенил, евентуално заместен с халоген, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ са еднакви или различни и означават водород, фенил, заместен с хидрокси фенил, хидрокси, (C₁-C₆)-ацил или (C₁-C₆)-алкил, който от своя страна може да бъде заместен с хидрокси, (C₁-C₆)-алкоксикарбонил, фенил или заместен с хидрокси фенил, А означава група О, S, SO или SO₂,

R¹¹ означава фенил, който евентуално е заместен еднократно или многократно с еднакви или различни заместители, избрани от групата халоген, нитро, трифлуорометил, (C₁-C₆)-алкил и (C₁-C₆)-алкокси, R² означава група с формулата -XR¹² или -NR¹³R¹⁴, където X означава връзка или кислород, R¹² означава водород, линеен или разклонен (C₁-C₆)-алкоксикарбонил или линеен, разклонен или цикличен наситен или ненаситен (C₁-C₆)-въглероден радикал, който евентуално съдържа един или два еднакви или различни хетероверижни елемента от групата О, CO, NH, -NH-(C₁-C₄)-алкил, -N-((C₁-C₄)-алкил)₂, S и SO₂ и който евентуално е заместен с халоген, нитро, циано, хидрокси, арил с 6 до 10 въглеродни атома, хетероарил или група с формулата -N-R¹⁵R¹⁶, където R¹⁵ и R¹⁶ са еднакви или различни и означават водород, бензил или (C₁-C₆)-алкил, R¹³ и R¹⁴ са еднакви или различни и означават водород, (C₁-C₆)-алкил или циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, R³ означава водород, амино или група с формулата



или формил, циано,

трифлуорометил или пиридил, или означава линеен, разклонен или цикличен, наситен или ненаситен въглероден радикал с до 8 въглеродни атома, който евентуално е заместен еднократно или многократно с еднакви или раз-

лични заместители от групата арилокси с 6 до 10 въглеродни атома, азидо, циано, хидроксид, карбоксил, (C₁-C₆)-алкоксикарбонил, 5- до 7-членен хетероциклически пръстен, (C₁-C₆)-алкилтио или (C₁-C₆)-алкокси, който от своя страна може да бъде заместен с азидо или аминно, и/или е заместен с триазолил, който от своя страна може да бъде заместен до трикратно с (C₁-C₆)-алкоксикарбонил, и/или може да бъде заместен с групи с формули -OSO₂-CH₃ или (CO)_a-NR¹⁷R¹⁸-, където а означава числото 0 или 1, R¹⁷ и R¹⁸ са еднакви или различни и означават водород или арил, аралкил с 6 до 10 въглеродни атома, или (C₁-C₆)-алкил, който евентуално е заместен с (C₁-C₆)-алкоксикарбонил, хидроксил, фенил или бензил, при което фенил или бензил са евентуално еднократно или многократно заместени с еднакви или различни хидроксид, карбоксил, (C₁-C₆)-алкил или (C₁-C₆)-алкокси, или (C₁-C₆)-алкил е евентуално заместен с групи с формули -NH-CO-CH₃ или NH-CO-CF₃ или R¹⁷ и R¹⁸ образуват заедно с азотния атом морфолинов, пиперидинов или пиролидинилов пръстен, или R³ означава фенил, който евентуално е заместен с метокси или R² и R⁵ заедно образуват група с формулата $-O \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$, R⁴ означава водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, бензоил или ацил с 2 до 6 въглеродни атома, R⁵ означава пиридил, който е заместен до трикратно с еднакви или различни халоген, хидроксид, циано, трифлуорометил, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкилтио, карбалкокси, (C₁-C₆)-ацилокси, амино, нитро, моно- или (C₁-C₆)-диалкиламино, и техни соли.

В рамките на изобретението циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, съответно (C₃-C₆)-циклоалкил означава циклопропил, циклопентил, циклобутил или циклохексил. Като предпочитани могат да се споменат: циклопентил или циклохексил.

Арил означава обикновено ароматен радикал с 6 до 10 въглеродни атома. Предпочитани арилови радикали са фенил и нафтил.

В рамките на изобретението (C₁-C₆)-ацил означава линейна или разклонена ацилова група с 1 до 6 въглеродни атома. Предпочита се линейна или разклонена ацилова група с 1 до 4 въглеродни атома. Особено предпочитани ацилови групи са ацетил и пропионил.

В рамките на изобретението (C₁-C₆)-алкил означава линейна или разклонена алкило-

ва група с 1 до 6 въглеродни атома. Като пример могат да се споменат: метил, етил, пропил, изопропил, трет-бутил, n-пентил и n-хексил.

5 Предпочита се линейна или разклонена алкилова група с 1 до 4 въглеродни атома.

В рамките на изобретението (C₂-C₆)-алкенил означава линейна или разклонена алкенилова група с 2 до 5 въглеродни атома. Предпочита се линейна или разклонена алкенилова група с 3 до 5 въглеродни атома. Като пример могат да се споменат: етенил, пропенил, алкил, n-пентенил и n-хексенил.

В рамките на изобретението (C₁-C₆)-алкокси означава линейна или разклонена алкокси група с 1 до 6 въглеродни атома. Предпочита се линейна или разклонена алкокси група с 1 до 4 въглеродни атома. Като пример могат да се споменат: метокси, етокси и пропокси.

20 В рамките на изобретението (C₁-C₆)-алкилтио означава линейна или разклонена алкилтиогрупа с 1 до 6 въглеродни атома. Предпочита се линейна или разклонена алкоксигрупа с 1 до 4 въглеродни атома. Като пример могат да се споменат: метилтио, етилтио и пропилтио.

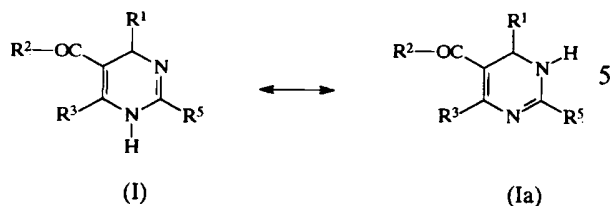
25 В рамките на изобретението (C₁-C₆)-алкоксикарбонил означава линейна или разклонена алкоксикарбонилна група с 1 до 6 въглеродни атома. Предпочита се линейна или разклонена алкокси-група с 1 до 4 въглеродни атома. Като пример могат да се споменат: метоксикарбонил, етоксикарбонил и пропоксикарбонил.

35 Линейна, разклонена или циклична, наситена или ненаситена (C₁-C₆)-въглеводородна група включва, например, описаните (C₁-C₆)-алкил, (C₂-C₆)-алкенил или (C₃-C₆)-циклоалкил, предимно (C₁-C₆)-алкил.

40 Съединенията съгласно изобретението могат да съществуват в стереоизомерни форми, които са образ и огледален образ (енантиомери) или не са образ и огледален образ (диастереоизомери). Изобретението се отнася както до енантиомерите, така и до диастереоизомерите и техните съответни смеси. Рацемичните форми могат подобно на диастереоизомерите да се разделят по известен начин на стереоизомерните еднородни компоненти.

50 Съединенията на настоящото изобретение включват изомерите с общите формули (I) и (Ia), както и техни смеси. Ако R⁴ е водород,

изомерите (I) и (Ia) се намират в тавтомерно равновесие.

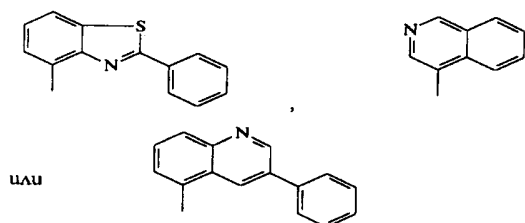


Веществата съгласно изобретението могат да съществуват и като соли. В рамките на изобретението се предпочитат физиологично приемливи соли.

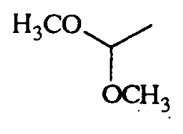
Физиологично приемливи соли могат да бъдат соли на съединенията съгласно изобретението с неорганични и органични киселини. Предпочитани са соли с неорганични киселини като, например, солна киселина, бромободородна киселина, фосфорна киселина или сярна киселина или соли с органични карбоксилни или сулфонови киселини като, например, оцетна киселина, малеинова киселина, фумарова киселина, ябълчена киселина, лимонена киселина, винена киселина, млечна киселина, бензоена киселина или метансулфонова киселина, етансулфонова киселина, фенилсулфонова киселина, толуенсулфонова киселина или нафталендисулфонова киселина.

Физиологично приемливи соли могат да бъдат и метални или амониеве соли на съединенията съгласно изобретението. Особено предпочитани са, например, натриеви, калиеви, магнезиеви или калциеви, както и амониеве соли, които са производни на амоняк или органични амини, например етиламин, ди- съответно три-етиламин, ди- съответно триетаноламин, дициклохексилламин, диметиламино-етанол, аргинин, лизин, етилендиамин или 2-фенилетиламин.

Предпочитани са съединения съгласно изобретението с общите формули (I), съответно (Ia), в които R¹ означава фенил, фурил, тиенил, пиридил, циклопентил или циклохексил, или означава радикали с формулите

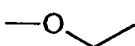


при което горните пръстенни системи са евентуално еднократно или двукратно заместени с еднакви или различни заместители, избрани от групата халоген, трифлуорометил, нитро, SO₂-CF₃, метил, циано, трифлуорометокси, amino, хидрокси, карбоксил, метокси-карбонил и радикали с формулите -CO-NH-CH₂-C(CH₃)₃, -CO-NH(CH₂)₂OH, -CO-NH-CH₂-C₆H₅, -CO-NH-C₆H₅, -CO-NH-(pOH)-C₆H₄, -O-CH₂-C₆H₅ или -S-pCl-C₆H₄, R² означава радикал с формула -XR¹² или -NH¹³R¹⁴, където X означава връзка или кислороден атом, R¹² означава водород, (C₁-C₄)-алкенил, (C₁-C₄)-алкоксикарбонил или (C₁-C₄)-алкил, който е евентуално заместен с пиридил, циано, фенокси, бензил или с радикал с формулата -NR¹⁵R¹⁶, където R¹⁵ и R¹⁶ са еднакви или различни и означават водород, бензил или (C₁-C₄)-алкил, R¹³ и R¹⁴ са еднакви или различни и означават водород, (C₁-C₄)-алкил или циклопропил, R³ означава водород, amino или радикал с формула

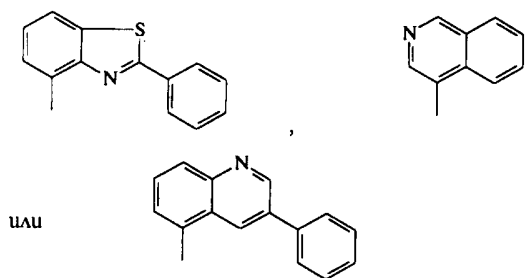


или означава формил, циано, трифлуорометил, циклопропил или пиридил, или

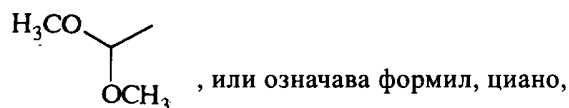
(C₁-C₄)-алкил, който е евентуално заместен с халоген, (C₁-C₄)-алкоксикарбонил, хидрокси или с триазолил, който от своя страна може да бъде до трикратно заместен с (C₁-C₄)-алкоксикарбонил, и/или алкил, евентуално заместен с групи с формули -OSO₂-CH₃ или (CO)_a-NR¹⁷R¹⁸, където a означава числото 0 или 1, R¹⁷ и R¹⁸ са еднакви или различни и означават водород, фенил или бензил или означават (C₁-C₄)-алкил, който е евентуално заместен с (C₁-C₄)-алкоксикарбонил, хидроксил, фенил или бензил, при което фенил или бензил са евентуално еднократно или двукратно, еднакво или различно заместени с хидрокси, карбокси, (C₁-C₄)-алкил или (C₁-C₄)-алкокси, и/или (C₁-C₄)-алкил е евентуално заместен с радикали с формулите -NH-CO-CH₃ или -NH-CO-CF₃, или R¹⁷ и R¹⁸ заедно с азотния атом образуват морфолинов, пиперидинилов или пиролидинилов пръстен, или R³ означава фенил, който е евентуално заместен с метокси, или R² и R³ заедно образуват радикал с фор-

мула , R⁴ означава водород, метил, бензоил или ацетил, R⁵ означава пиридил, който е до двукратно еднакво или различно заместен с флуор, хлор, бром, (C₁-C₄)-алкокси или (C₁-C₄)-алкил, и техни соли.


Особено предпочитани са съединения съгласно изобретението с общите формули (I), съответно (Ia), в които R¹ означава фенил, фурил, тиенил, пиридил, циклопентил, циклохексил или радикали с формулите

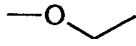


при което горните пръстенни системи в даден случай са до двукратно заместени с еднакви или различни заместители, избрани от групата флуор, хлор, бром йод, хидрокси, трифлуорометил, amino, нитро, SO₂-CF₃, метил, циано, трифлуорометокси, карбоксил, метоксикарбонил и радикали с формулите -CO-NH-CH₂-C(CH₃)₃, -CO-NH(CH₂)₂OH, -CO-NH-CH₂-C₆H₅, -CO-NH-C₆H₅, -CO-NH-(pOH)-C₆H₄, -O-CH₂-C₆H₅ или -S-pCl-C₆H₄, R² означава радикал с формула -XR¹² или -NR¹³R¹⁴, където X означава връзка или кислороден атом, R¹² означава водород, (C₁-C₃)-алкенил, (C₁-C₄)-алкоксикарбонил или (C₁-C₄)-алкил, който е заместен в даден случай с пиридил, циано, фенокси, бензил или с радикал с формулата -NR¹⁵R¹⁶, където R¹⁵ и R¹⁶ са еднакви или различни и означават водород или метил, R¹³ и R¹⁴ са еднакви или различни и означават водород, алкил или циклопропил, R³ означава водород, amino или радикал с формула



трифлуорометил, циклопропил или пиридил, или (C₁-C₄)-алкил, който е евентуално заместен с флуор, хлор, (C₁-C₃)-алкоксикарбонил, хидрокси или с триазолил, който от своя страна

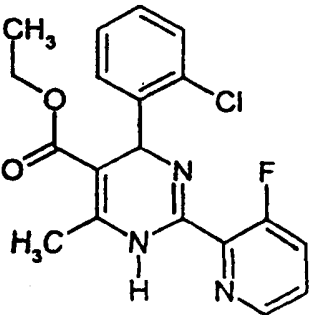
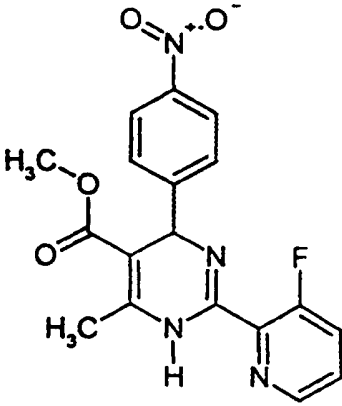
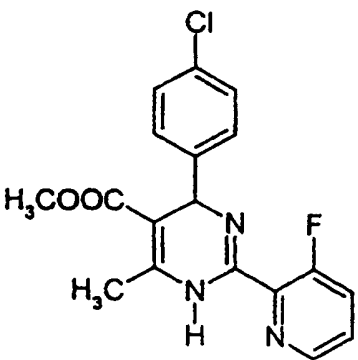
може да бъде до три пъти заместен с (C₁-C₃)-алкоксикарбонил, и/или алкил, в даден случай заместен с групи с формули -OSO₂-CH₃ или (CO)_a-NR¹⁷R¹⁸, където a означава числото 0 или 1, R¹⁷ и R¹⁸ са еднакви или различни и означават водород, фенил или бензил или означават (C₁-C₃)-алкил, който в даден случай е заместен с (C₁-C₃)-алкоксикарбонил, хидрокси, фенил или бензил, при което фенил или бензил са евентуално еднократно или двукратно, еднакво или различно заместени с хидрокси, карбокси, (C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-алкокси, и/или (C₁-C₄)-алкил е евентуално заместен с радикали с формулите -NH-CO-CH₃ или -NH-CO-CF₃, или R¹⁷ и R¹⁸ заедно с азотния атом образуват морфолинов, пиперидинилов или пиролидинилов пръстен, или R³ означава фенил, който е евентуално е заместен с метокси, или R² и R³ заедно образуват радикал с формула , R⁴ означава водород, метил, бензоил или ацетил, R⁵ означава пиридил, който е до двукратно еднакво или различно заместен с флуор, хлор, (C₁-C₃)-алкокси или (C₁-C₃)-алкил, и техни соли.

Повече предпочитани са съединения съгласно изобретението с общите формули (I), съответно (Ia), в които R¹ означава фенил, който в даден случай е до двукратно еднакво или различно заместен с флуор, хлор, бром, йод, метил или нитро, R² означава -XR¹², където X означава кислород, а R¹² означава линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома, R³ означава метил, етил или циклопропил, или R² и R³ образуват заедно радикал с формула , R⁴ означава водород или ацетил и R⁵ означава пиридил, който е до двукратно еднакво или различно заместен с флуор или хлор, и техни соли.

Още повече предпочитани са съединения съгласно изобретението с общите формули (I) или (Ia), където R⁵ означава 2-пиридил, който може да е заместен с 1 до 2 флуорни атома.

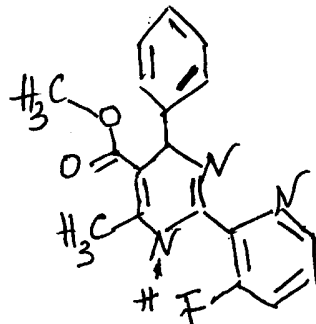
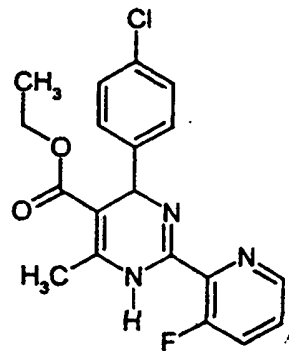
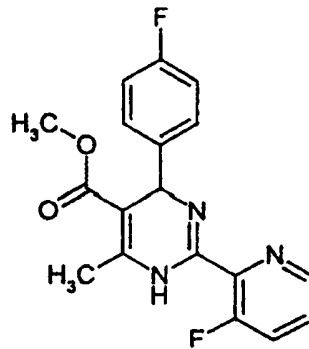
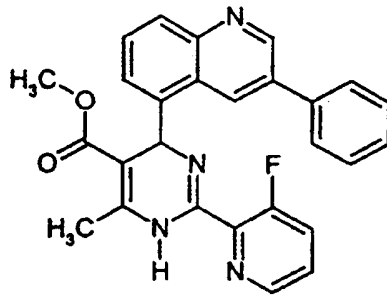
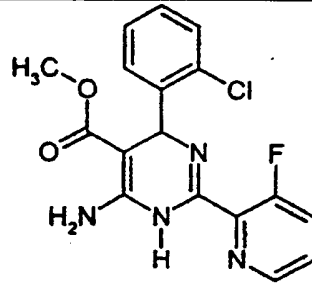
Също така особено предпочитани са съединенията съгласно изобретението с общите формули (I), съответно (Ia), които са представени в таблица А:

Таблица А:

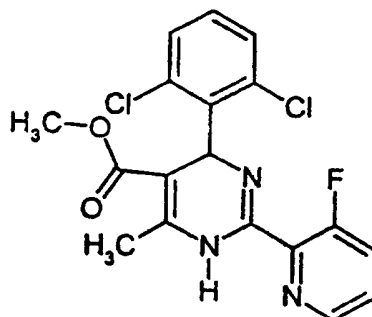
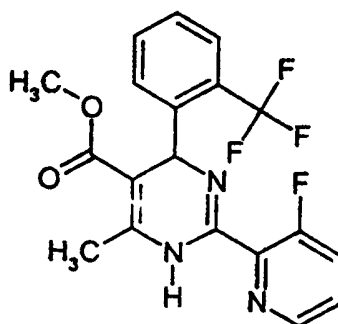
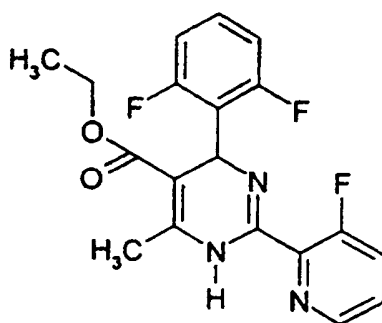
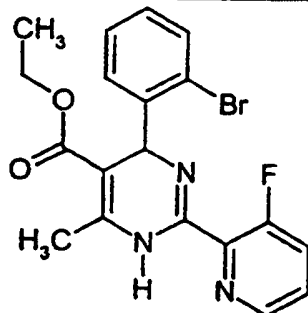
Структурна формула
 <chem>COCC(=O)c1c(C)c2n(c1)nc(C3=CC=CC=C3Cl)n2C4=CC=CC=C4F</chem>
 <chem>COC(=O)c1c(C)c2n(c1)nc(C3=CC=C(C=C3)[N+](=O)[O-])n2C4=CC=CC=C4F</chem>
 <chem>COC(=O)c1c(C)c2n(c1)nc(C3=CC=C(C=C3)Cl)n2C4=CC=CC=C4F</chem>

64649

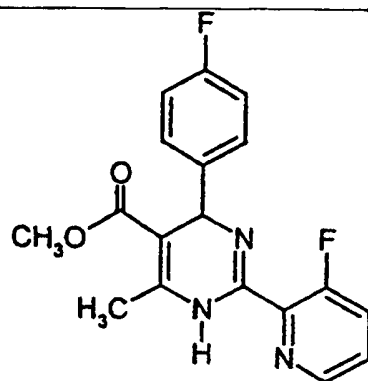
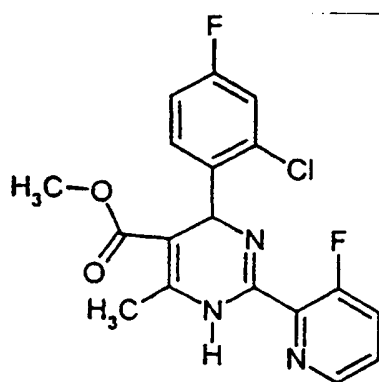
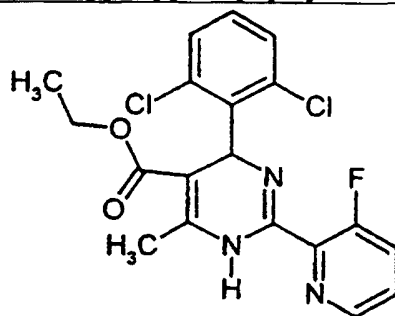
Структурна формула



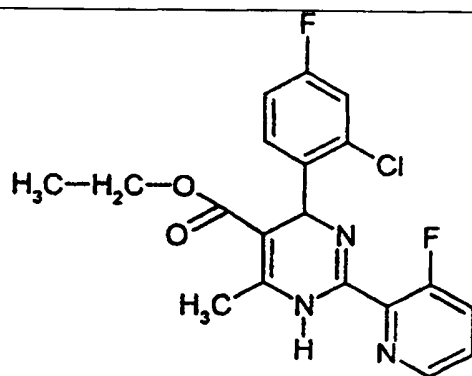
Структурна формула



Структурна формула

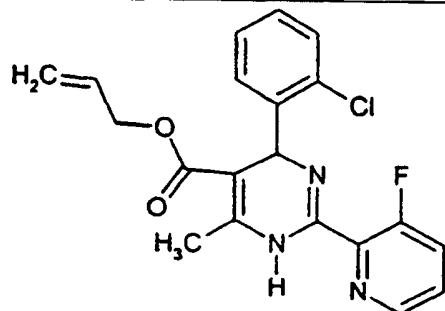
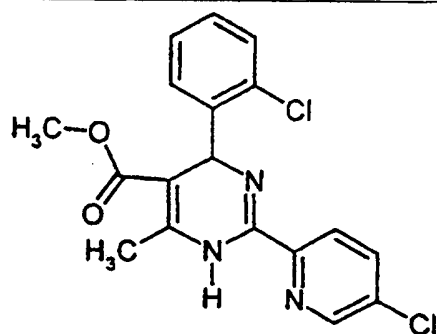
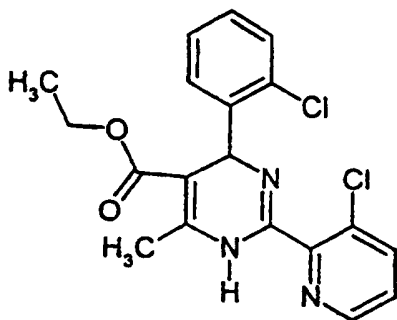
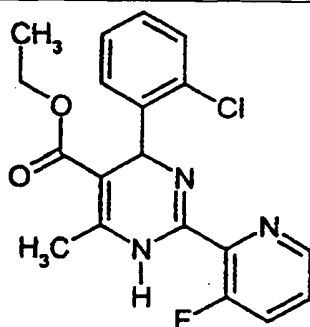
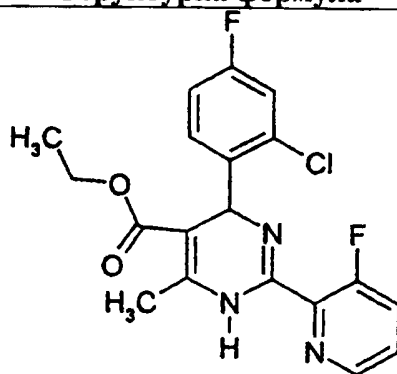


(-)-енантиомер

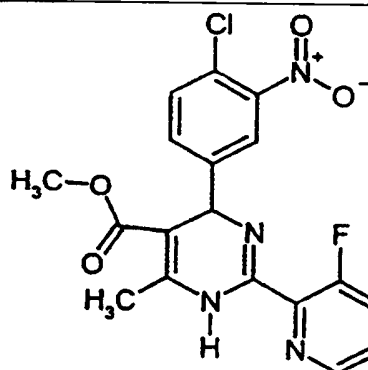
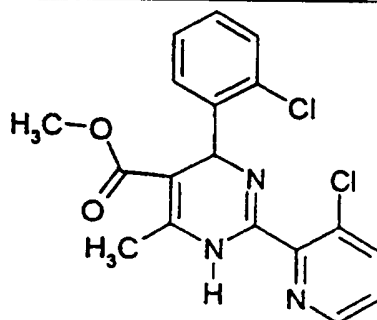
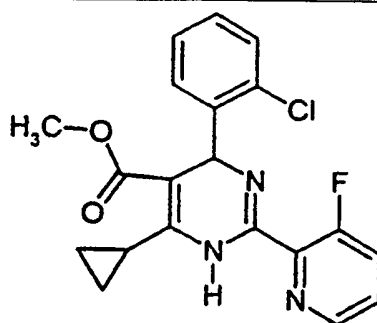
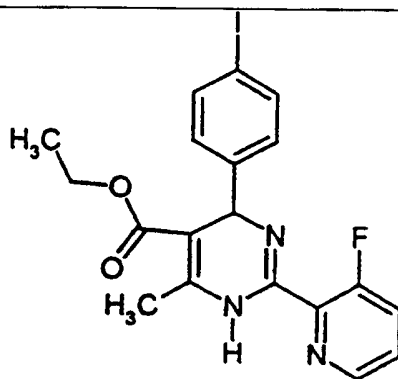
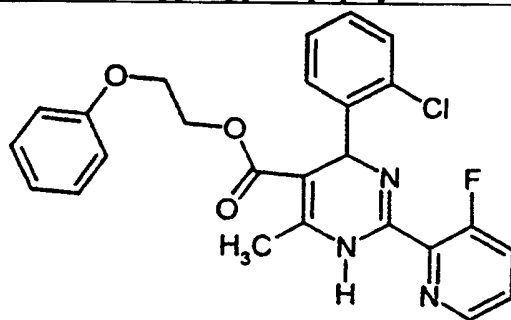


(-)-енантиомер

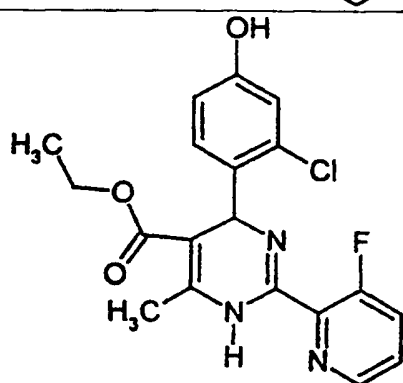
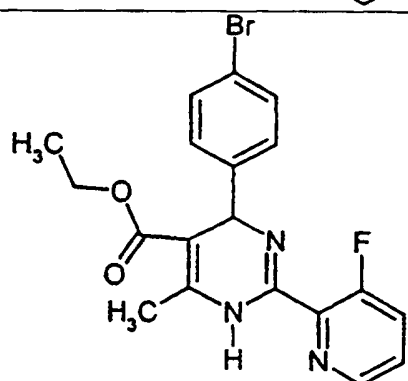
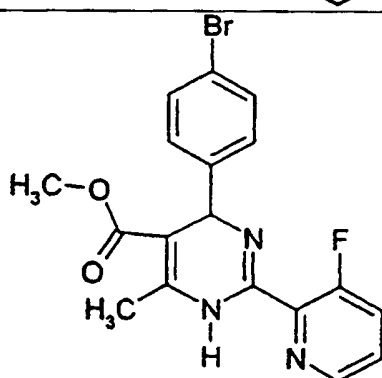
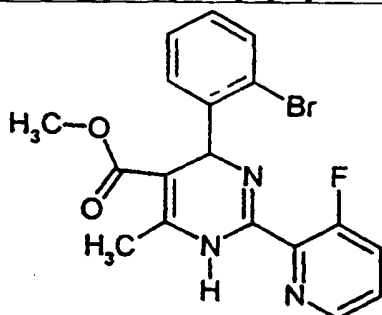
Структурна формула



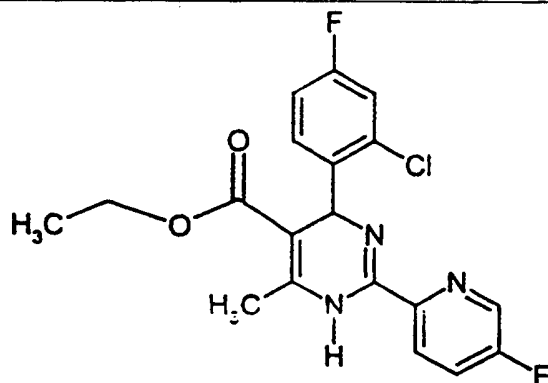
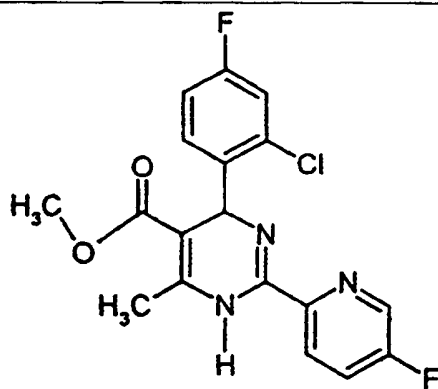
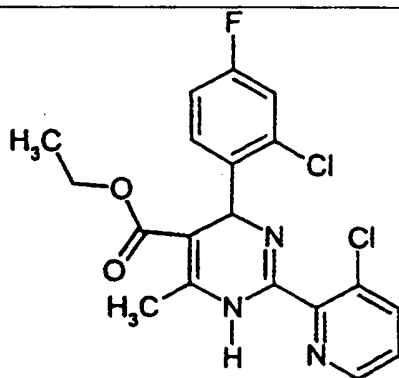
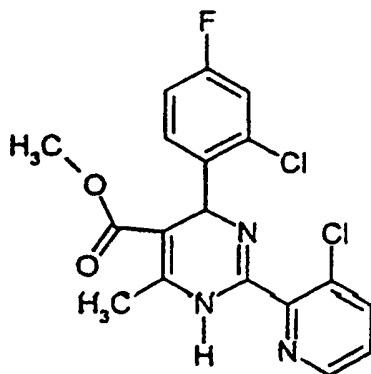
Структурна формула



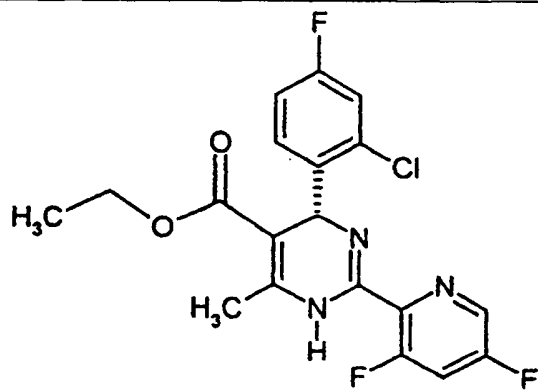
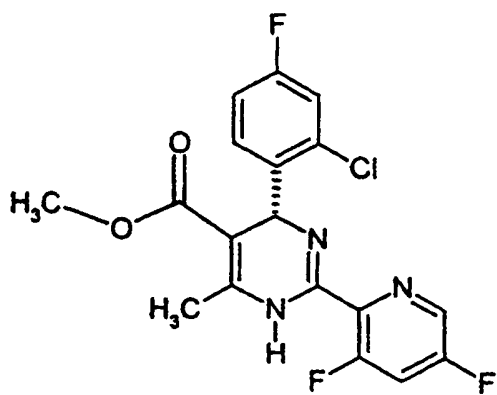
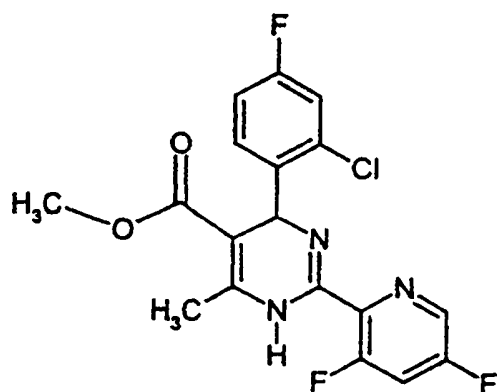
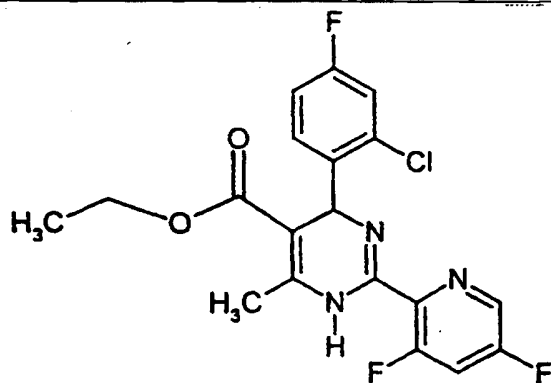
Структурна формула



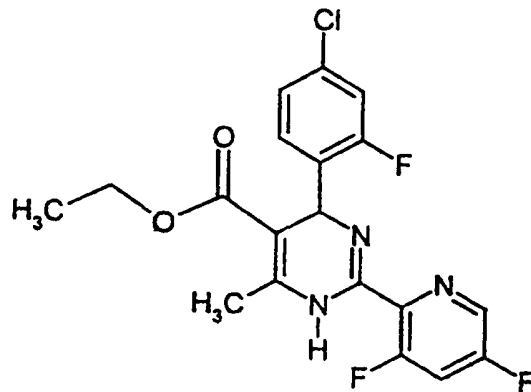
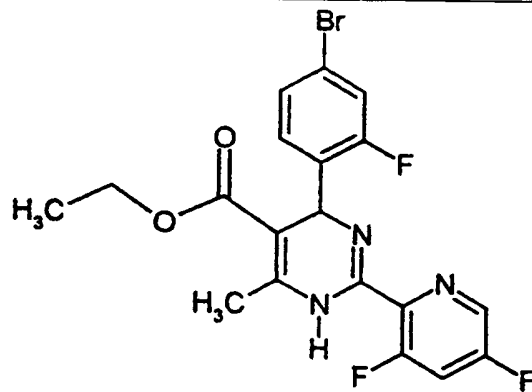
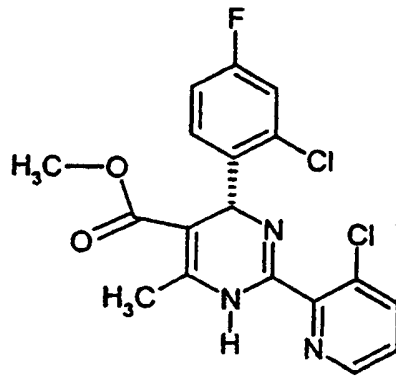
Структурна формула



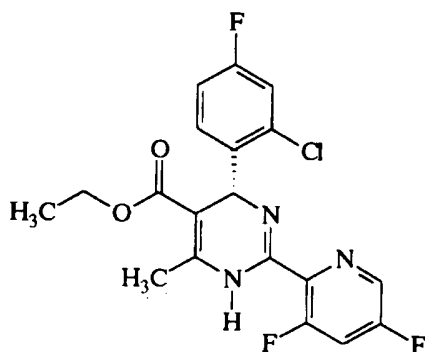
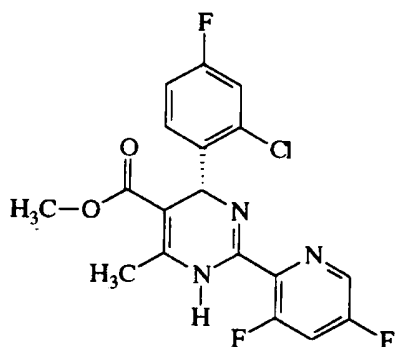
Структурна формула



Структурна формула



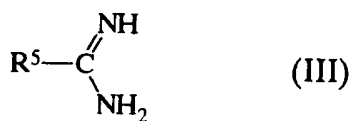
Особено предпочитани са следните съединения:



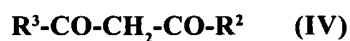
Съединенията съгласно изобретението с общата формула (I) могат да се получат, като [A] алдехиди с общата формула (II)



в която R^1 има по-горе даденото значение, взаимодействат с амидини или с техни хидрохлориди с формула (III)

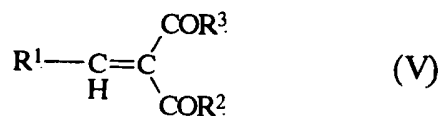


в която R^5 има по-горе даденото значение, и със съединения с общата формула (IV)

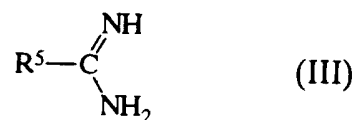


в която R^2 и R^3 имат по-горе даденото значение, евентуално в присъствие на инертни органични разтворители със или без добавяне на киселина, съответно база или

[B] Съединения с общата формула (V)



в която R^1 , R^2 и R^3 имат по-горе даденото значение, взаимодействат с амидини с общата формула (III)

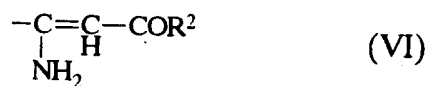


в която R^5 има по-горе даденото значение, евентуално в присъствие на инертни органични разтворители, при температури между 20°C и 150°C , със или без добавяне на база или киселина,

или
[C] алдехиди с общата формула (II)



в която R^1 има по-горе даденото значение, взаимодействат със съединения с общата формула (VI)



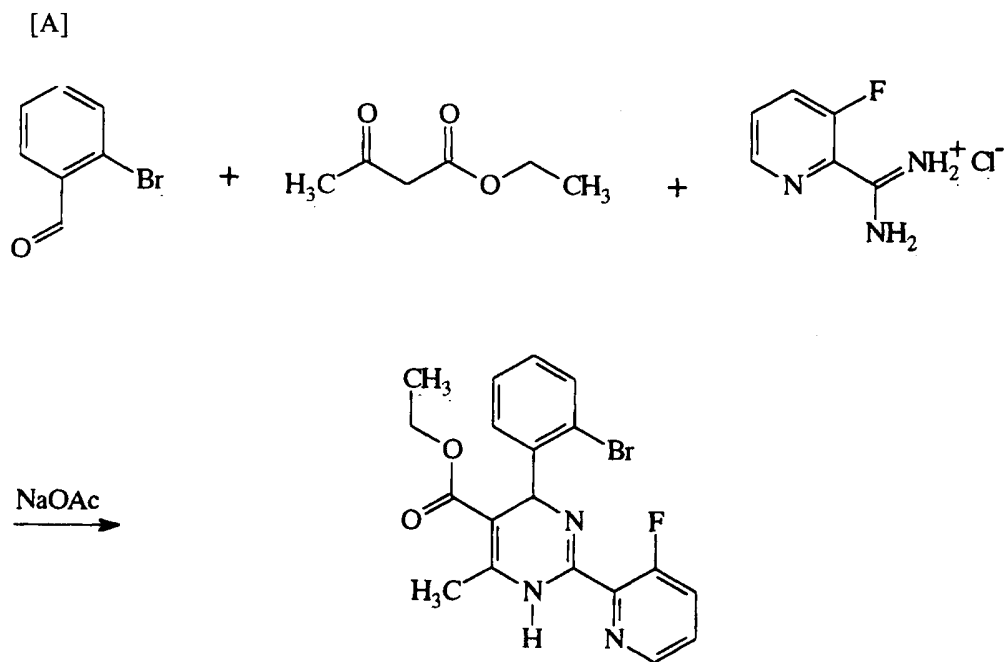
в която R^2 и R^3 имат по-горе даденото значение, и амидини с общата формула (III), както е описано по-горе, или

[D] алдехиди с общата формула (II) взаимодействат със съединения с общата формула (IV) и иминоестер с общата формула (VII)



в която R^5 има по-горе даденото значение, и R^1 означава ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-алкил, в присъствие на амониеви соли.

Методите съгласно изобретението могат да се илюстрират със следните схеми:



За всичките методи на получаване А, В, С и D подходящи разтворители са всички инертни органични разтворители. Към тях спадат предимно алкохоли като етанол, метанол, изопропанол, етери като диоксан, диетилетер, тетраhydroфуран, гликолмонометилетер, гликолдиметилетер или ледена оцетна киселина, диметилформаид, диметилсулфоксид, ацетонитрил, пиридин и триамид на хексаметилфосфорна киселина.

Реакционните температури могат да варират в широк обхват. Обикновено се работи в границите между 20 и 150°C, предимно обаче при температурата на кипене на съответния разтворител.

Взаимодействието може да се проведе при нормално налягане, както и при повишено налягане. Обикновено се работи при нормално налягане.

Взаимодействието може да се проведе със или без добавка на база, съответно киселина. Оказа се обаче, че взаимодействие в смисъла на изобретението се осъществява предимно в присъствието на слаби киселини, като например оцетна киселина или мравчена киселина.

Използваните като изходни вещества алдехиди с общата формула (II) са известни или могат да се получат по известни от литературата методи (срв. T.D. Harris and G.P. Roth, J. Org. Chem. 44, 146 (1979), Deutsche Offenlegungsschrift 2 165 260, Juli 1972,

Deutsche Offenlegungsschrift 2 401 665, Juli 1974, Mijano et al., Chem. Abstr. 59, (1963), 13 929 c, E. Adler und H.-D. Becker, Chem. Scand., 15, 849 (1961), E.P. Papadopoulos, M. Mardin und Ch. Issidoridis, J. Org. Chem. Soc. 78, 2543 (1956).

Използваните като изходни вещества илиден-β-кетоестери с формула (V) могат да се получат по известни от литературата методи (сравни G. Jones, "The Knoevenagel Condensation", Organic Reactions, Vol. XV, 2204 ff. (1967)).

Използваните като изходни вещества естери на енаминокарбоксилни киселини с формула (VI) и иминоетерите с общата формула (VII) са известни или могат да се получат по известни от литературата методи (сравни S.A. Glickman and A.C. Core, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)).

Използваните като изходни вещества естери на β-кетокарбоксилни киселини с общата формула (IV) са известни или могат да се получат по известни от литературата методи (напр. D. Borrmann, "Umsetzung von Diketen mmit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen", Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. VII/4, 230 ff (1968); Y. Oikawa, K. Sugano und O. Yonemitsu, J. Org. Chem. 43, 2087 (1978)).

Съединенията с формула (III) са отчасти познати или в случай, когато R⁵ означава бифлуориран пиридил, са нови и могат да се

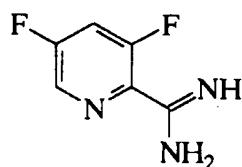
получат като съединения с формула VIII



в която R^5 има посоченото по-горе значение, взаимодейства както обикновено през иминоетер и накрая с амониев хлорид в метанол (сравни W.K. Fife, *Heterocycles* 22, 93-96 (1984); T. Sakamoto, S. Kaneda, S. Nishimura, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* 33, 565-571 (1986) или по други известни от литературата методи като напр. Garigipati, *Tetrahedron Lett.* 1990, 1969-1972, Boere et al., *J. Organomet. Chem.* 1987, 331, 161, Caton et al., *J. Chem. Soc.* 1967, 1204.

Всички етапи протичат при нормално налягане и в температурна област от 0°C до 130°C, предимно от 20°C до 100°C.

Изобретението се отнася и до междинно съединение със следната формула



както и до негови соли, от които могат да се получат предпочитани крайни вещества. Като соли на тези съединения се посочват по-горе споменатите киселиноприсъединителни соли и особено хидрохлоридът. Получаването на тези съединения се извършва съгласно описаните примери и във връзка с това се посочва по-долу описаната реакционна схема.

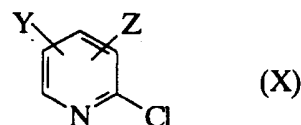
Съединенията с формула (VIII) са известни или могат да се получат по известни методи, аналогично на пример I и II, като пиридини с общата формула (IX)



в която водородът е в орто-позиция спрямо азота и R^5 има посоченото по-горе значение, се превръщат до съответните N-оксиди при 50-150°C, предимно при 100°C в H_2O_2 /ледена оцетна киселина, след което се провежда реакция с триметилсилилцианид (TMSCN) по известни от литературата методи в посочените

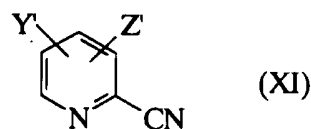
инертни разтворители, предимно ацетонитрил, THF, толуен, при стайна температура или при температура на кипене под обратен хладник, евентуално при добавяне на бази като триетиламин или DBU,

или като тези в съединения с формула (X)



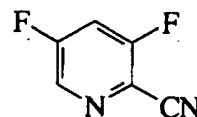
в която Y и Z представляват заместващите групи на пиридиловия пръстен, изброени за R^5 , хлорът се замества с цианид с помощта на цианиди като калиев цианид или меден цианид,

или в случай че R^5 означава дифлуоропиридил, съединенията с формула (XI)

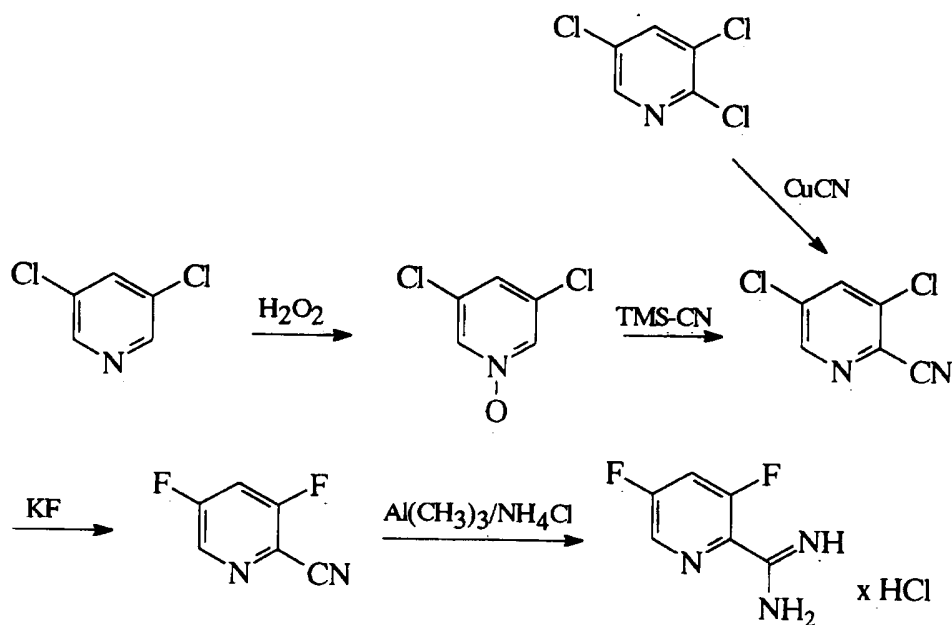


в която Y' и Z' са еднакви или различни и означават хлор или бром, взаимодействат с алкални, съответно амониев флуориди, предимно с калиев флуорид по известни от литературата методи, в полярни разтворители, например полигликоли и техни етери, DMSO или сулфолан, евентуално при добавяне на фазово-преносни катализатори, в смисъла на обменни реакции халоген-флуор.

В това отношение изобретението се отнася и до съединение със следната формула, от което може да се получи съответният амидинов междинен продукт по описания в примерите начин:



Горният метод е обяснен на примера на 3,5-дифлуоро-пиридиловите съединения чрез следната реакционна схема:



Антивирусното действие на съединени-
ята съгласно изобретението се изследва въз ос-
нова на методите, описани от Sells et al. (M.A.
Sells, M.-L. Chen and G. Acs (1987) Proc. Natl.
Acad. Sci., 84, 1005-1009) и Korba et al. (B.E.
Korba and J.L. Gerin (1992) Antiviral Research,
19, 55-70).

Антивирусните изследвания се провеж-
дат в 96-ямкови микротитърни плочи. Първата
вертикална редица на плочата се зарежда са-
мо с хранителна среда и клетки HepG2.2.15.
Тя служи за контрола.

Основните разтвори на изследваните съ-
единения (50 mM) се разтварят първо в DMSO,
следващите разреждания се правят в храни-
телната среда на HepG2.2.15. По правило съе-
диненията съгласно изобретението се отмер-
ват с пипета във втората вертикална редица с
концентрация от 100 μ M (1. тестова концен-
трация) и след това на два етапа се разрежда
2¹⁰-кратно в хранителната среда плюс 2% ем-
брионален телешки серум, (обем 25 μ l).

Тогава във всяка ямка на микротитър-
ната плоча се поставят 225 μ l суспензия на
клетки HepG2.2.15 (5 x 10⁴ клетки/ml) в храни-
телна среда плюс 2% ембрионален телешки
серум. Пробата се инкубира 4 дни при 37°C,
5% CO₂.

След това надстойката се изсмуква и се
изхвърля, а в ямките се поставят 225 μ l пря-
сно приготвена хранителна среда. Съединения-
та съгласно изобретението се прибавят отново

като 10-кратно концентриран разтвор в обем
от по 25 μ l. Пробите отново се инкубират 4
дни.

25 Преди събирането на надстойките за оп-
ределяне на антивирусните ефекти клетките
HepG2.2.15 се изследват за цитотоксични из-
менения с помощта на оптичен микроскоп или
чрез биохимични методи (например Alamar-
Blue-оцветяване или Тгуранblau-оцветяване.

30 Накрая надстойките се събират и пос-
редством вакуум се изсмукват върху 96-Napf-
Dot-Blot-камери с опъната найлонова мембра-
на (съгласно инструкциите на производителя).

Определяне на цитотоксичност

35 Предизвиканите от веществата цитоток-
сични или цитостатични изменения на клетки-
те HepG2.2.15 се установяват като изменение
на клетъчната морфология, например чрез оп-
тичен микроскоп. Такива предизвикани от ве-
ществата изменения на клетките HepG2.2.15 в
40 сравнение с нетретирани клетки се проявяват
като клетъчна лизия, вакуолизация или изме-
нена клетъчна морфология. 50% цитотоксич-
ност (Tox.-50) означава, че 50% от клетките
45 показват една сравнима морфология със съ-
ответната клетъчна контрола.

Изследвана е допълнително поносимос-
тта на някои от съединенията съгласно изобре-
тението върху други клетки-гостоприемници
като напр. HeLa-клетки, първични периферни
50 кръвни клетки от човек или трансформирани
клетъчни линии като H-9-клетки.

Не са открити цитотоксични изменения при концентрации от $> 10 \mu\text{M}$ на съединенията съгласно изобретението.

Определяне на антивирусното действие

След прехвърляне на надстойките върху 5
найлоновите мембрани на апарата Blot (виж по-горе) надстойките на HepG2.2.15-клетките се денатурират (1.5 M NaCl/0.5 N NaOH), неутрализират се (3 M NaCl/0.5 M Tris HCl, pH 7.5) и се мият (2 x SSC). Накрая ДНК се изсушава 10
върху мембраната чрез инкубиране на филтрите при 120°C в продължение на 2-4 h.

Хибридиране на ДНК

Откриването на ДНК на третираните HepG2.2.15-клетки върху найлоновите филтри 15
се провежда обикновено с нерадиоактивни маркирани с дигоксигенин хепатит-В-специфични ДНК-сонди, които се маркират с дигоксигенин, почистват и се използват за хибридиране съгласно инструкцията на производителя. 20

Предварителното хибридиране и хибридирането се извършва в 5 x SSC, 1 x блокиращ реактив, 0.1% N-лауроилсаркозин, 0.02% SDS и 100 μg спермална ДНК от херинг. 25
Предварителното хибридиране се извършва 30 min при 60°C специфичното хибридиране.

Доказване на HBV ДНК чрез антитела срещу дигоксигенин 30

Имунологичното доказване на маркираните с дигоксигенин ДНК се извършва съгласно инструкцията на производителя:

Филтрите се измиват и се хидролизират предварително в блокиращ реактив (съгласно 35
указание на производителя). След това се хибридира 30 min с анти-DIG-антитяло, свързано с алкална фосфатаза. След етап на измиване субстратът се прибавя към алкалната фосфатаза, CSPD, инкубира се 5 min с филтрите, 40
след това се пакетира в пластмасово фолио и се инкубира още 15 min при 37°C . Хемилуминесценцията на хепатит В-специфичните ДНК-сигнали се проявява след снимане на филтъра 45
върху рентгенов филм (инкубация според силата на сигнала: 10 min до 2 h).

Средната концентрация на потискане (IC-50, инхибираща концентрация 50%) се определя като концентрацията, при която в сравнение с една нетретирана проба специфичната ивица 50
за хепатит-В се редуцира с 50% от съединенията съгласно изобретението.

Третирането на HepG2.2.15-клетките, продуциращи вируса на хепатит-В със съединенията съгласно изобретението, доведе изненадващо до намаляване на вирусната ДНК в надстойката на клетъчните култури, която се отделя от клетките под формата на вириони в надстойката на клетъчните култури.

Съединенията съгласно изобретенията показват ново, неочаквано и ценно действие спрямо вируси. Те са изненадващо антивирусно активни спрямо хепатит В (HBV) и поради това са подходящи за лечение на заболявания, предизвикани от вируси, по-специално на остри и хронични устойчиви вирусни инфекции на HBV. Едно хронично вирусно заболяване, предизвикано от HBV, може да доведе до различно тежки картини на болестта; известно е, че хронични хепатит В вирусни инфекции в много случаи водят до цироза на черния дроб и/или до хепатоцелуларен карцином.

Като области на приложение на полезните съгласно изобретението съединения могат да се споменат например:

Лечение на остри и хронични вирусни инфекции, които могат да доведат до инфекциозен хепатит, например инфекциите с вируси на хепатит В. Особено предпочитано е лечението на хронични хепатит В инфекции и лечението на остри хепатит В инфекции.

Към настоящото изобретение спадат фармацевтични състави, които освен нетоксични, инертни фармацевтично приемливи носители съдържат едно или няколко съединения с формули (I), (Ia), съответно от таблица А или се състоят от едно или няколко активни вещества с формули (I), (Ia) и (Ib), както и методи за получаване на тези състави.

Активните вещества с формули (I), (Ia) и (Ib) трябва да се съдържат в горните фармацевтични състави в концентрация от около 0.1 до 99.5 тегл.%, предимно от около 0.5 до 95 тегл.% от общата смес.

Горните фармацевтични състави могат освен съединенията с формули (I), (Ia) и (Ib) да съдържат и други фармацевтично активни вещества.

Приготвянето на горните фармацевтични състави се извършва по обичаен начин, по известни методи, например чрез смесване на активното или активните вещества с носителите или носителите.

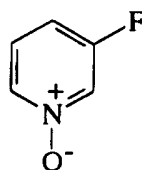
Най-общо като благоприятно както в хуманната, така и във ветеринарната медицина е активното или активните вещества съгласно изобретението да се прилагат в количества от около 0.5 до около 500, предимно 1 до 100 mg/kg телесно тегло на 24 h, евентуално под формата на няколко единични дози, за да се постигнат желаните резултати. Една единична доза съдържа активното или активните вещества предимно в количества от около 1 до около 80, по-специално 1 до 30 mg/kg телесно тегло. Възможно е обаче да се налагат отклонения от споменатите дозировки и по-точно в зависимост от вида и телесното тегло на лекувания обект, вида и тежестта на заболяването, вида на състава и приложението на лекарственото средство, както периода, съответно интервалите, в рамките на които се дава лекарството.

Примери за изпълнение на изобретението

Исходни съединения.

Пример I.

3-флуоропиридин-N-оксид



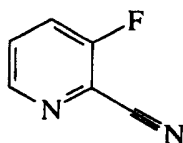
11.10 g (114.324 mmol) 3-флуоропиридин се разтварят в 74.00 ml оцетна киселина. Прибавят се 22.20 ml H₂O₂ се бърка 7 h при 100°C температура на банята. След това се концентрира до 30 ml, прибавят се 30 ml вода и отново се концентрира до 30 ml. Разтворът се разбърква с дихлорометан, чрез прибавяне на K₂CO₃ се прави основен. Фазите се разделят, водната фаза се екстрахира 2 пъти с дихлорометан, суши се и се концентрира.

Добив: 11.5 g (88.9%)

Точка на топене: 66-68°C.

Пример II.

2-циано-3-флуоропиридин



5.20 g (45.980 mmol) от съединението

от пример I се разтварят в 50 ml ацетонитрил. Под аргон се прибавят 13.70 g (138.092 mmol) триметилсилилнитрил и бавно се подават 12.80 ml триетиламин. Разтворът се бърка 7 h през нощта под обратен хладник при стайна температура. След концентриране на водна помпа се разтваря в дихлорометан, екстрахира се 2 x с 50 ml 2 N разтвор на натриев карбонат, промива се с вода, суши се и се концентрира.

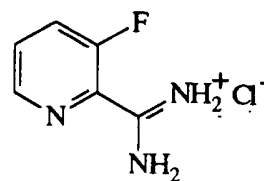
Добив (сурово): 5.3 g (масло).

Колонна хроматография: метиленхлорид до метиленхлорид/етилацетат 10:1.

Маслото се втвърдява!

Пример III.

2-амидино-3-флуоропиридин хидрохлорид



10.30 g (84.355 mmol) от съединението

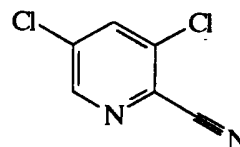
от пример II се разтварят в 30 ml метанол. Разтворът се смесва с разтвор на 0.40 g (17.391 mmol) натрий в 65 ml метанол и се бърка 72 h при 20°C. Прибавят се 5.44 g (101.682 mmol) амониев хлорид (стрит в хаван) и 17.39 mmol (1.04 ml) оцетна киселина, бърка се 28 h при 40°C и се охлажда. Неразтворимата сол се филтрува на нуч-филтър (1.78 g), концентрира се, концентрира се с ацетон, след това се разбърква с ацетон, филтрува се на нуч-филтър и се промива.

Добив: 10.6 g.

Точка на топене: ~ 150°C разлагане.

Пример IV.

2-циано-3,5-дихлоропиридин



Метод 1.

26 g (0.158 mol) 3,5-дихлоропиридин-1-оксид (Johnson et al., J. Chem.Soc. B, 1967, 1211) се разтварят в 80 ml CH₂Cl₂ и се смесват последователно с 21.8 ml (0.174 mol) триметилсилилцианид и 14.6 ml (0.158 mol) диметилкарбамоилхлорид и се бърка 48 h при стайна

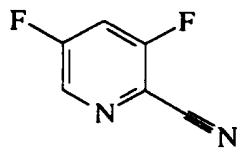
температура. Смесва се с 100 ml от 10% разтвор на NaHCO_3 и 10 min се разбърква интензивно. След разделяне на фазите се екстрахира 1x с CH_2Cl_2 и обединените органични фази се сушат и се концентрират. Остатъкът се хроматографира върху силикагел с CH_2Cl_2 и се прекристализира от малко метанол. Получават се 11 g (40.2%) 2-циано-3,5-дихлоропиридин (т. т. 102°C).

Метод 2.

Съгласно Troschuetz R. et al., J.Heterocycl. Chem., 1996, 33, 1815-1821 се смесват под азот 150 ml диетиленгликолдиметилетер (диглим), 47.68 g (0.261 mol) 2,3,5-трихлоропиридин, 2.0 g (0.005 mol) тетрафенилфосфониев бромид, 4.0 g (0.024 mol) фино смлян калиев йодид и 75.0 g (0.838 mol) меден(I) цианид и 24 h се бъркат под обратен хладник. След това се прибавят допълнително 100 ml диглим, 2.0 g (0.005 mol) тетрафенилфосфониев бромид, 4.0 g (0.024 mol) фино смлян KI и 75 g (0.838) CuCN и се бърка още 89 h под обратен хладник. След охлаждане до стайна температура се филтрува на нуч-филтър и филтратът чрез дестилация се очиства до голяма степен от диглим. Остатъкът се разтваря в толуен и се промива с воден разтвор на Морова сол и след това с разтвор на NaHCO_3 (пероксидна проба). След това се промива с вода от диглим. Филтрува се върху целит, филтратът се суши над MgSO_4 и разтворът се концентрира.

Получават се 18.0 g (40.0%) 2-циано-3,5-дихлоропиридин.

Пример V. 3,5-дифлуоропиридин-2-карбонитрил

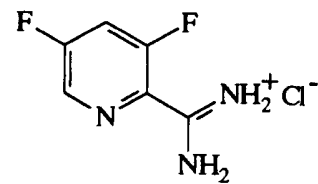


50 g (0.29 mol) 3,5-дихлоропиридин-2-карбонитрил (пример IV), 33.6 g (0.58 mol) калиев флуорид и 10 g полиетиленгликол 8000 се смесват в 125 ml DMSO и 30 min се загряват до 160°C . След охлаждане продуктът заедно с DMSO се дестилира под висок вакуум, дестилатът се изсипва във вода, екстрахира се със толуен и се суши над Na_2SO_4 . Продуктът се използва по-нататък като толуенов разтвор.

(Rf: 0.43, циклохексан/етилацетат = 7:3)

Пример VI.

3,5-дифлуоро-2-пиридинкарбоксимид хидрохлорид

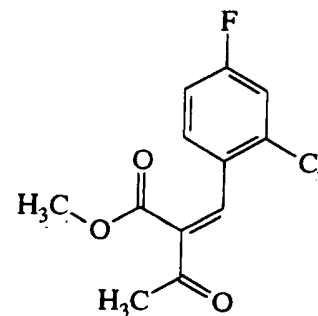


33.4 g (0.624 mol) амониев хлорид се суспендира в 11 толуен и се охлажда до $0-5^\circ\text{C}$. Прибавят се на капки 328 ml триметилалуминий (2 M в хексан, 0.624 mol) и се разбърква при стайна температура, докато приключи образуването на метан. След това се прибавя на капки толуеновият разтвор на 3,5-дихлоропиридин-2-карбонитрил (разтворът от пример V) и се разбърква през нощта при 80°C . След охлаждане до $0-5^\circ\text{C}$ се прибавя на капки MeOH, докато приключи образуването на газ, солите се филтруват на нуч-филтър и се промиват 2x с малко MeOH. Изпарява се на ротационен изпарител, остатъкът се разтваря в 500 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) и органичните соли отново се филтруват на нуч-филтър. След изпаряване на ротационен изпарител остават 23.6 g (39.1%) 3,5-дифлуоро-2-пиридинкарбоксимидамид като хидрохлорид (т. т. 183°C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): 8.3-8.45 ((m, 1H), 8.8 (d, $J=2$ Hz, 1H), 9.7 (s, широка, 4H) ppm.

Пример VII.

Метил естер на 2-ацетил-3-(2-хлоро-4-флуорофенил)-2-пропенова киселина



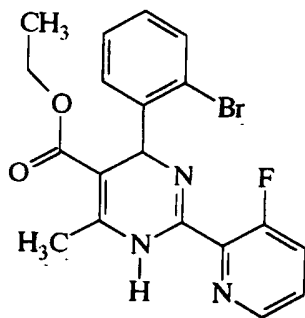
50 g (315 mmol) 2-хлоро-4-флуоро-бензалдехид и 36.6 g (315 mmol) метил естер на ацетоетна киселина се разтварят в 150 ml изопропанол и се смесват с 1.7 ml пиперидинацетат. След бъркане през нощта при стайна

температура се разрежда с метиленхлорид и се екстрахира с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира. Продуктът се използва по-нататък в суров вид като смес цис/транс.

Методи за получаване

Пример 1.

Етилов естер на 4-(2-бромобензил)-2-(3-флуоропиридин-2-ил)-6-метил-1,4-дихидропиримидин-5-карбоксилна киселина



- 92.50 mg (500 μ mol) 2-бромобензалдехид се смесват в 3.00 ml етанол последователно с 65.0 mg етилов естер на ацетоцетна киселина, 91.80 mg от съединението от пример III и 43.06 mg натриев ацетат и се варят 6 h. Охлажда се, концентрира се, разтваря се в 2 ml 1N HCl и 4 ml H₂O и етилацетат, разделя се, органичната фаза се екстрахира с 1 ml 1X HCl и вода и обединените водни фази се измиват с етер. Водната фаза се прави базична с разреден амонячен разтвор, екстрихира се с етилацетат, измива се с H₂O, суши се и се концентрира. Разтваря се в малко етер и се кристализира. Изцежда се на нуч-филтър и се измива с етер, суши се при 60°C под вакуум.

DC: чист (толуин/етилацетат = 4:1)

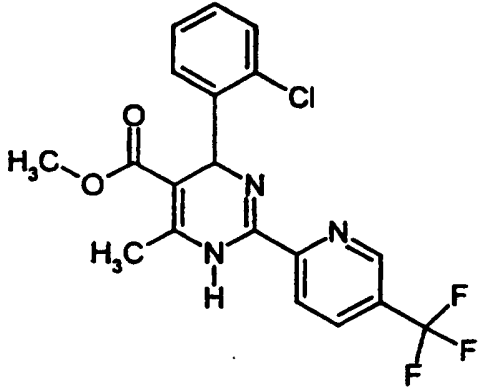
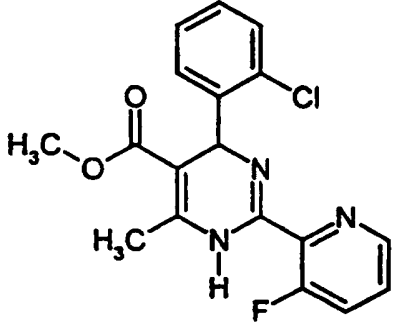
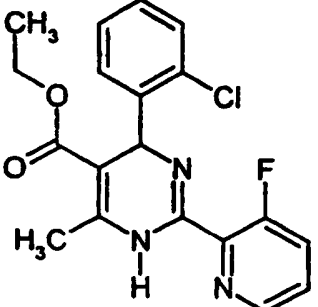
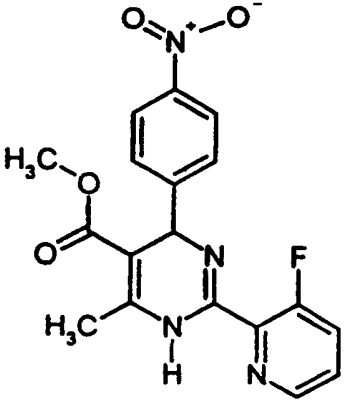
Добив: 92 mg (44%)

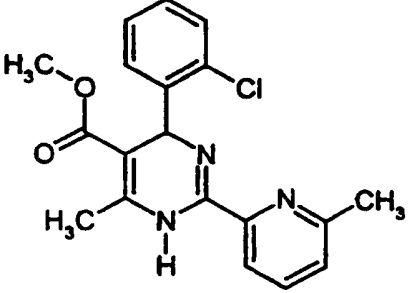
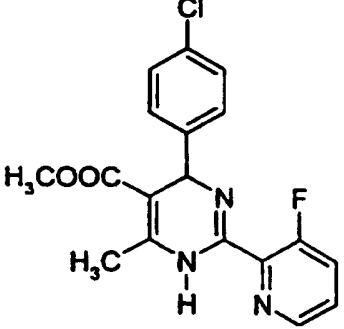
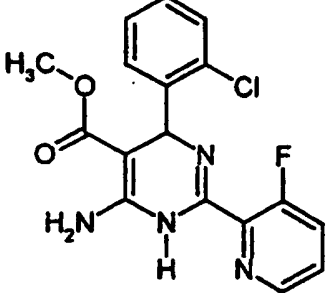
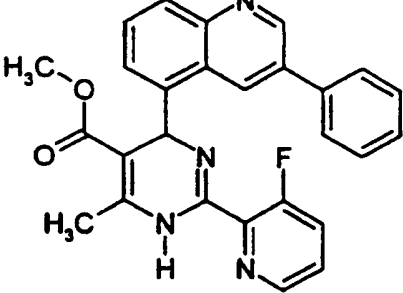
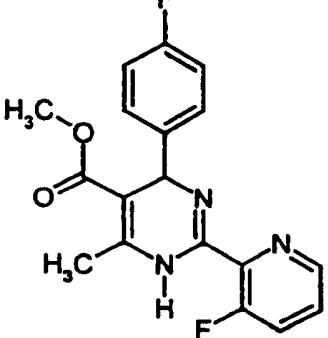
Точка на топене: 163-165 °C.

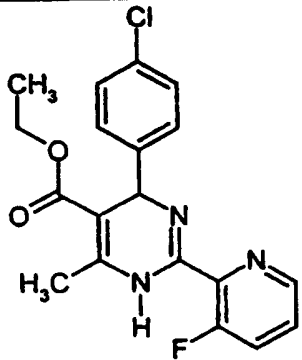
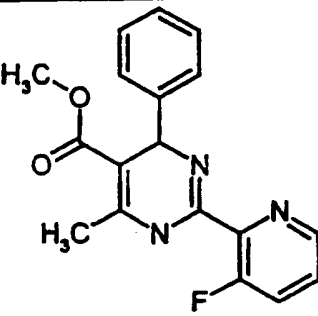
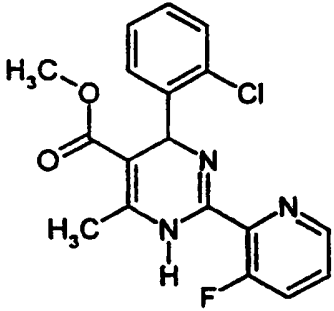
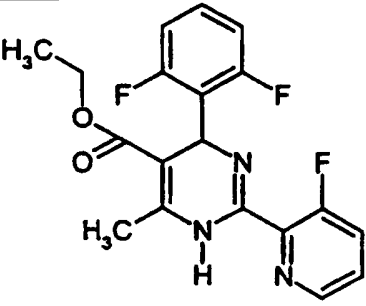
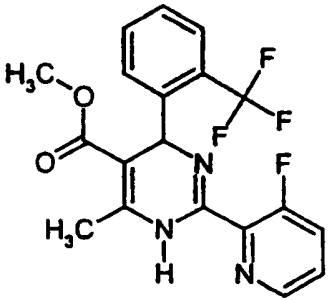
Аналогично на предписанието на пример

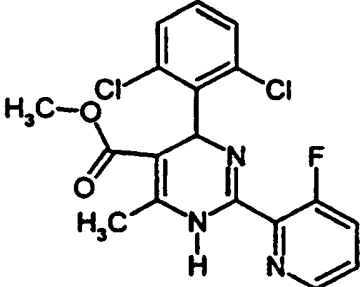
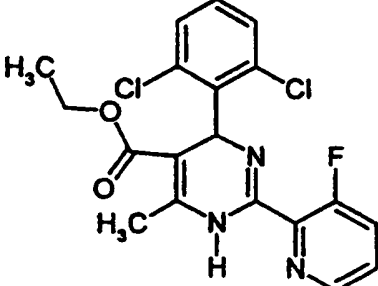
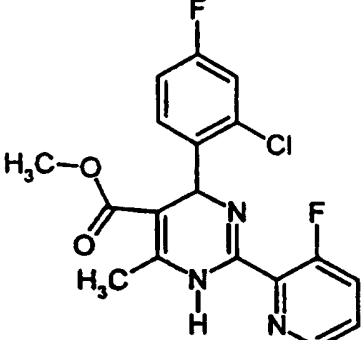
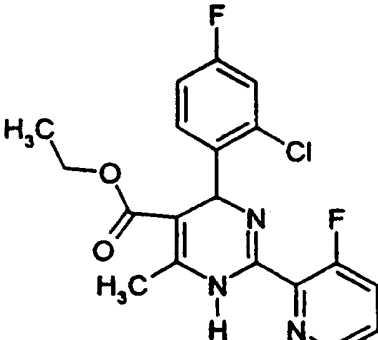
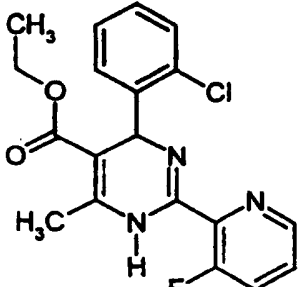
- 20 1 се получават съединенията, представени в таблица 1.

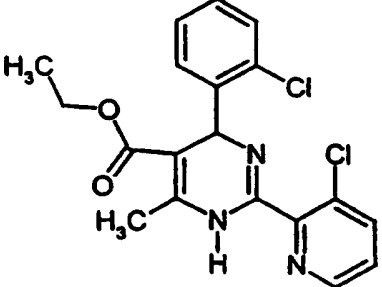
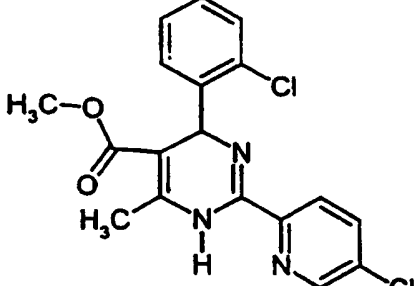
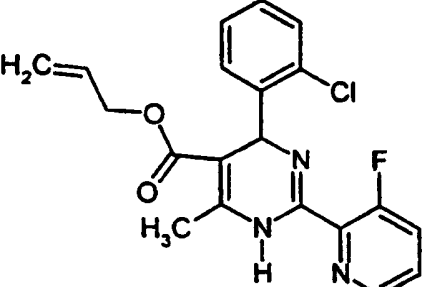
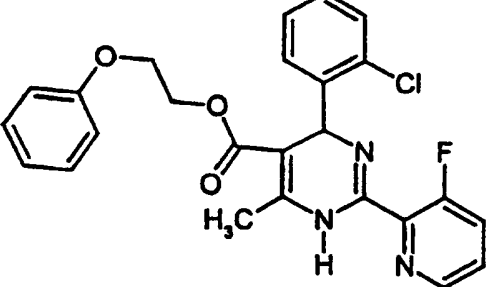
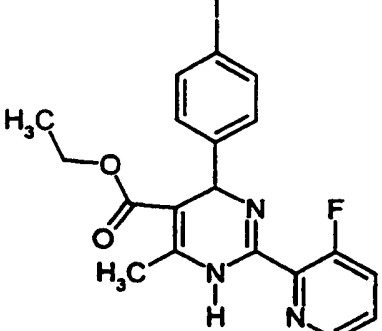
Таблица 1:

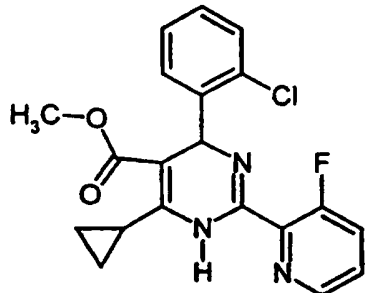
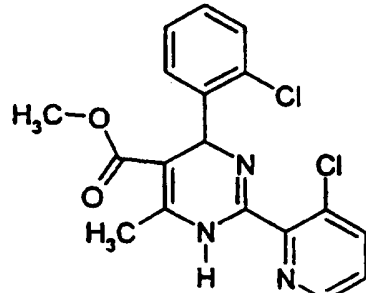
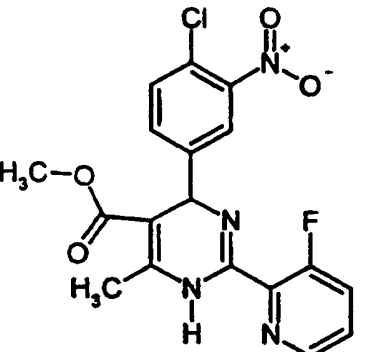
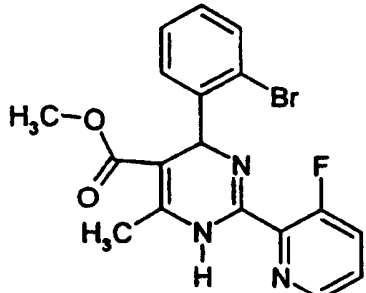
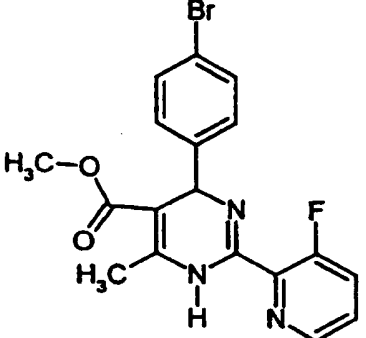
Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
2		121 – 123	-
3		> 120	-
4		152 – 53	-
5		142 – 143	-

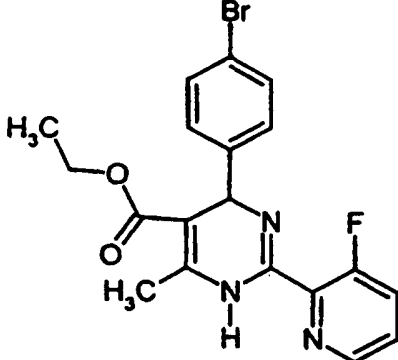
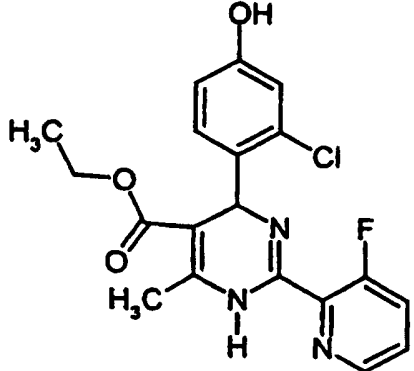
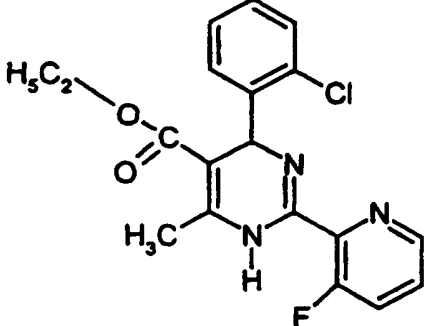
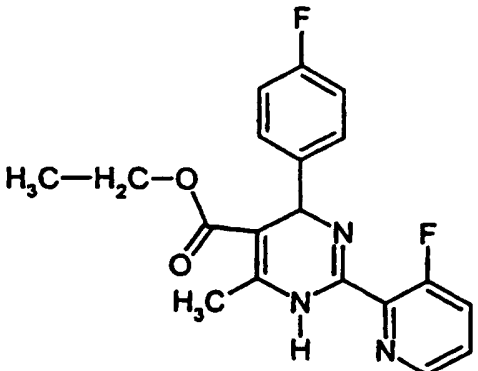
Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
6		142 – 143	-
7		139 – 140	-
8		173 – 175	-
9		174 – 175	-
10		127 – 129	-

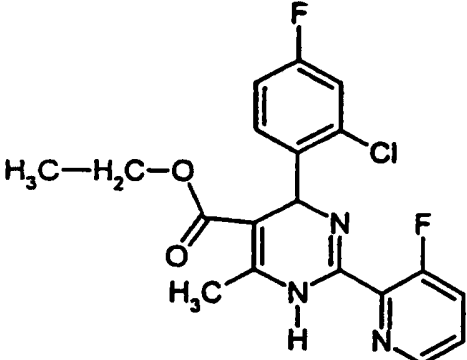
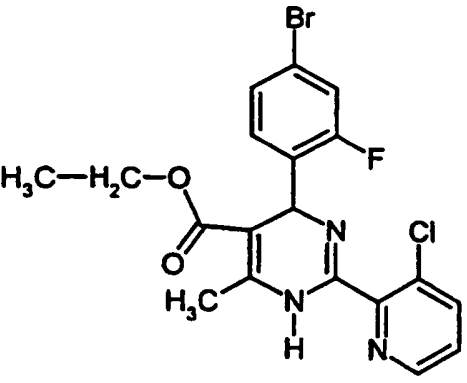
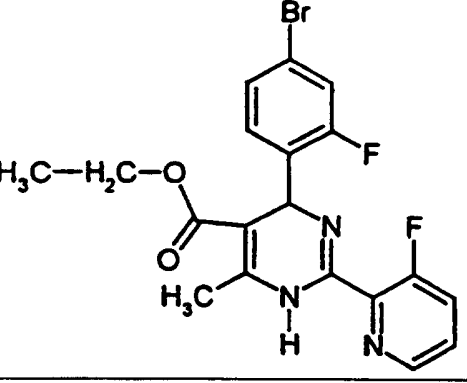
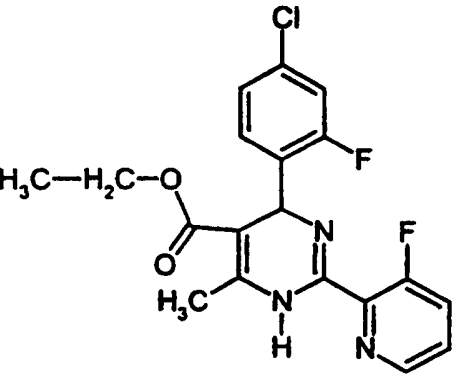
Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
11		133 – 134	-
12		110 – 111	-
13		222 разлагане	-
14		140 – 142	-
15		165 – 167	-

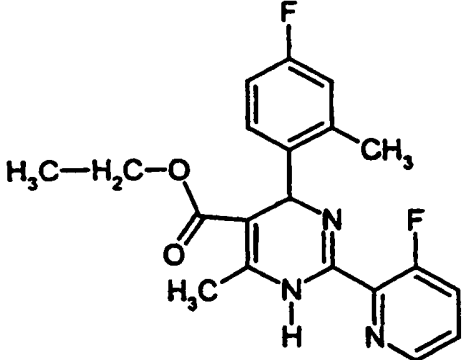
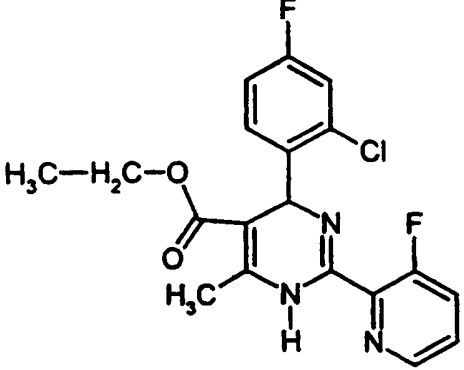
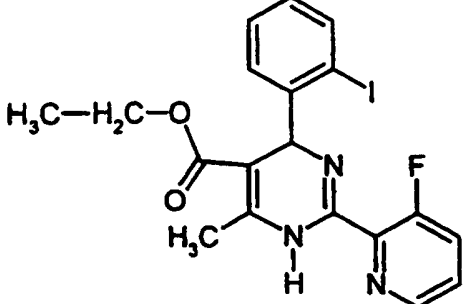
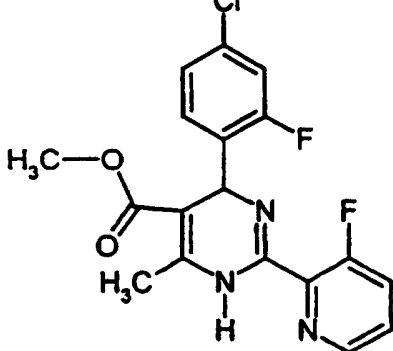
Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
16		180 – 182	-
17		148 – 149	-
18		121 – 123	-
19		151 – 153	-
20		117 – 119 (-) – енантиомер от пример 4	-

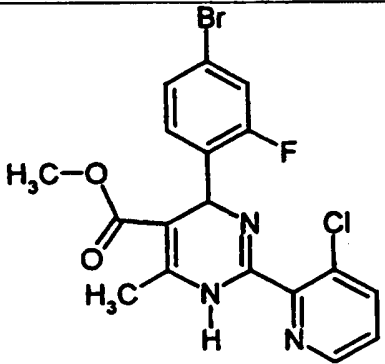
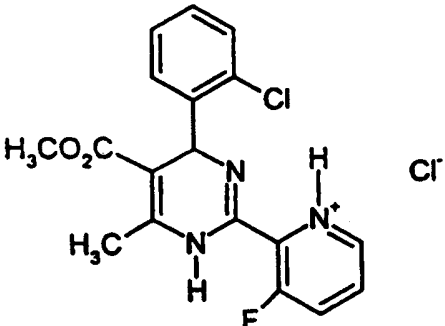
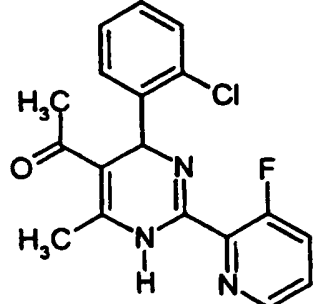
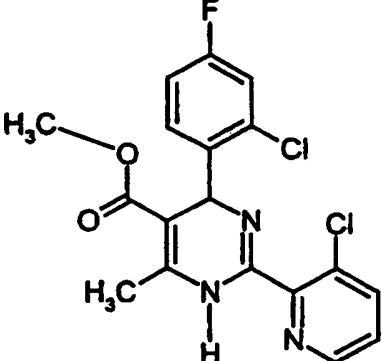
Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
21		138 – 140	-
22		163 – 165	-
23		124 – 126	-
24		123 – 125	-
25		145 – 146	-

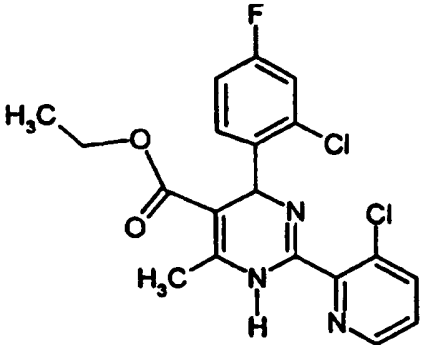
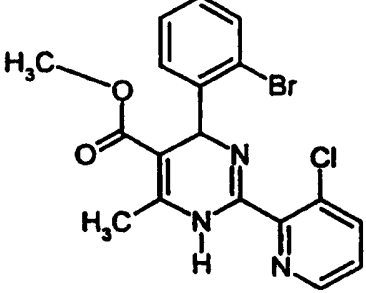
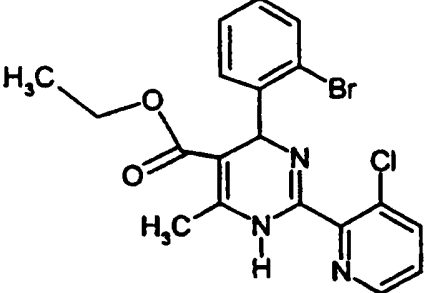
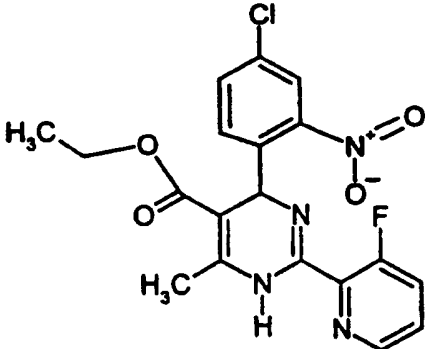
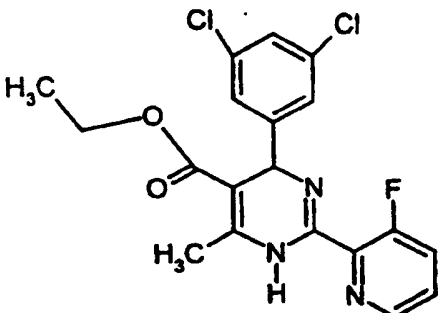
Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
26		120 – 122	-
27		144 – 146	-
28		135 – 137	-
29		143 – 144	-
30		156 – 157	-

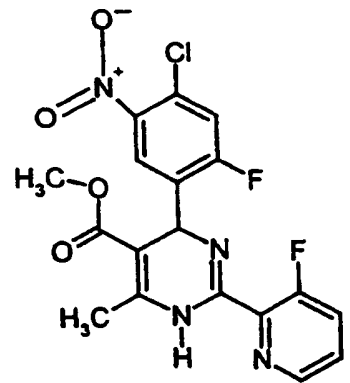
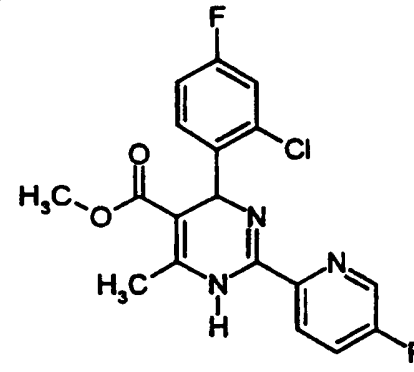
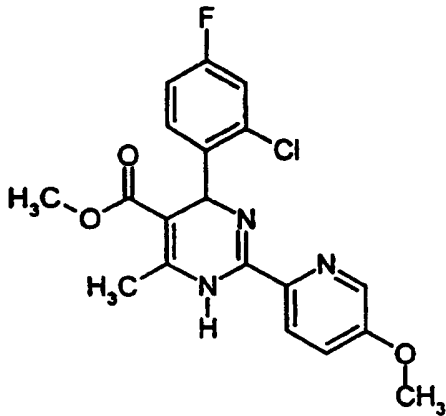
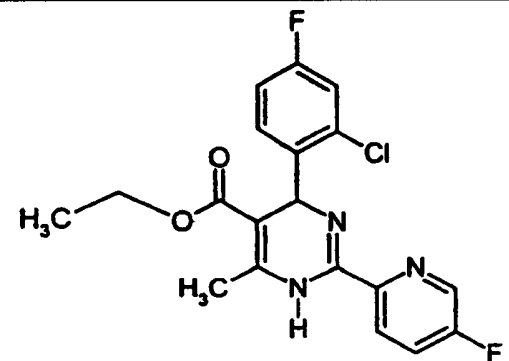
Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
31		134 – 135	-
32		247 – 248	-
33		119 – 120 (-) – енантиомер	-
34		129 - 130°C (-) – енантиомер	-

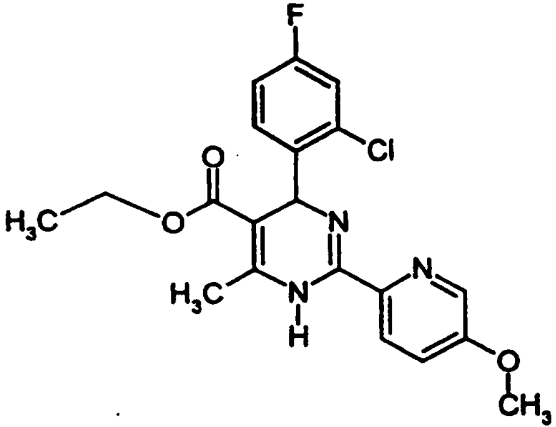
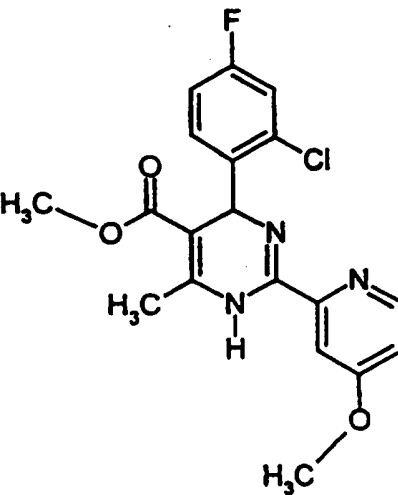
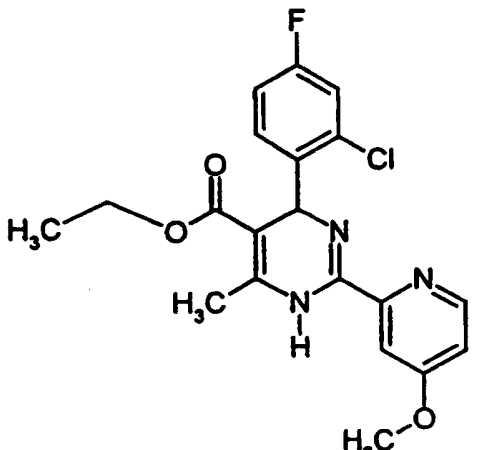
Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
35		(-) – энантиомер от пример 19	-
36		126 – 127	-
37		156 – 158	-
38		162 – 163	-

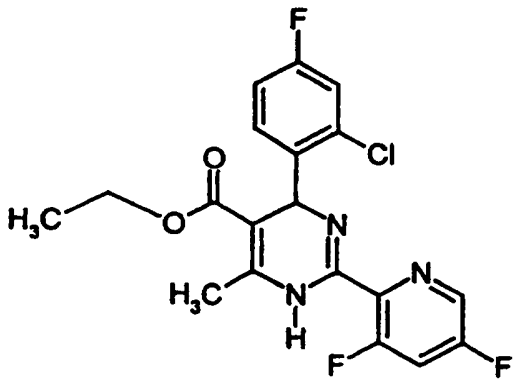
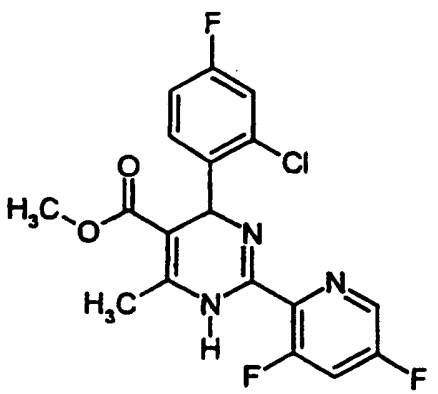
Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
39		167 – 169	-
40		129 – 130	-
41		163 – 164	-
42		120 – 122	-

Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
43		103 – 104	-
44		210 – 212	-
45		132 – 133	-
46		95 – 96	-

Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
47		154 – 155	-
48		131 – 132	-
49		137 – 138	-
50		184 – 186	-
51		133 – 134	-

Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
52		135 – 136	-
53		131	-
54		аморфно	0,17 (цикло- гексан/ етилацетат =7:3)
55		124	-

Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
56		141	-
57		132	-
58		аморфно	0,14 (цикло- гексан/ етилацетат =7:3)

Пример №	Структура	Т.т. [°C]	R _f
59	 <chem>CCOC(=O)C1=C(C)NC(=N1)C2=CC=C(C=C2)ClF.C1=CC=C(C=C1)F</chem>	аморфно	0,23 (цикло- гексан/ этилацетат =7:3)
60	 <chem>COC(=O)C1=C(C)NC(=N1)C2=CC=C(C=C2)ClF.C1=CC=C(C=C1)F</chem>	126	-

Пример 61.

Метил естер на 4-(2-хлоро-4-флуоро-фенил)-2-(3,5-дифлуоро-2-пиридинил)-6-метил-1,4-дихидропиримидин-5-карбоксилна киселина (виж. таблица)

4.5 g (23.2 mmol) 3,5-дифлуоро-2-пиридинкарбосимидамидхидрохлорид (пример VI) се разтварят, съотв. суспендират с 7.7 g (30 mmol) метил естер на 2-ацетил-3-(2-хлоро-4-флуорофенил)-2-пропенова киселина (пример VII) и 2.3 g (27.9 mmol) натриев ацетат в 120 ml изопропанол и се разбъркват 4 h под обратен хладник.

След охлаждане до стайна температура се филтрува на нуч-филтър за отделяне на неорганичните соли и се концентрира. Остатъкът се разтваря в 30 ml 1N HCl и 35 ml етилацетат и фазите се разделят. Етилацетатната фаза се

екстрахира допълнително с 30 ml 1N HCl. Обединените водни фази се измиват 3 пъти с по 10 ml диетилов етер. Водната фаза се алкализира с NaOH и се екстрахира с етилацетат. Органичните фази се сушат над Na₂SO₄ и се концентрират.

Получават се 7.4 g (80%). Точка на топене: 126°C.

¹H-NMR (DMSO-D₆): 2.4(s, 3H), 3.5(s, 3H), 6.0(s, 1H), 7.2(m, 1H), 7.4(m, 2H), 8.0(m, 1H), 8.55(d, J=2Hz, 1H), 9.75(s, NH) ppm.

След разделяне на енантиомерите върху хирални колони (Chiralpak AS von Bakker, елуент n-хептан/етанол=8:2) се получава (-)-енантиомерът.

Точка на топене: 117°C (от етанол).

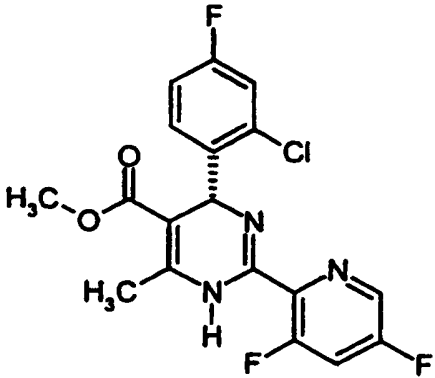
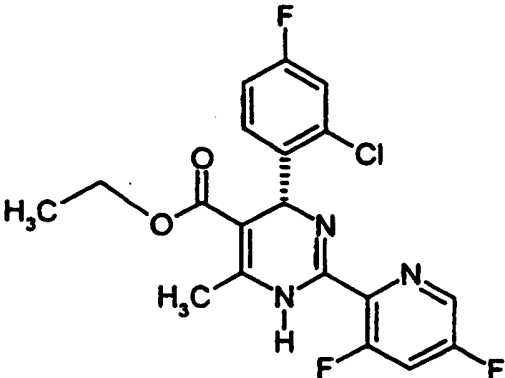
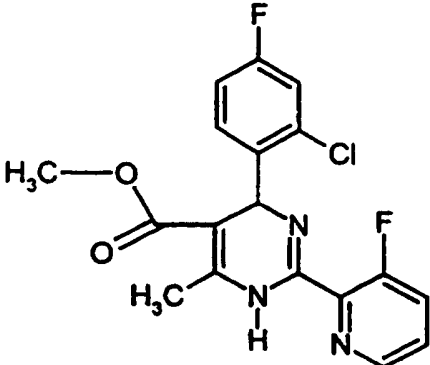
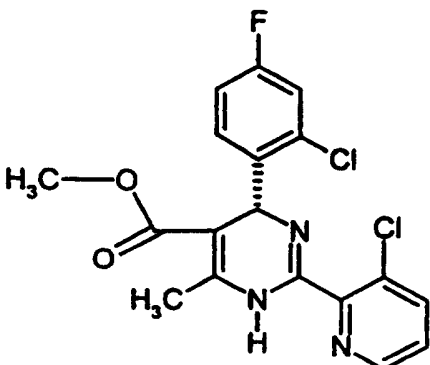
Специфично въртене: -62.8° (MeOH)

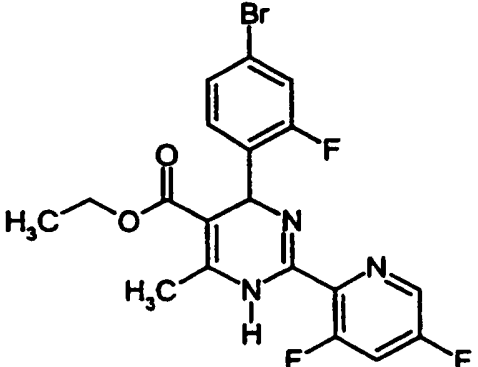
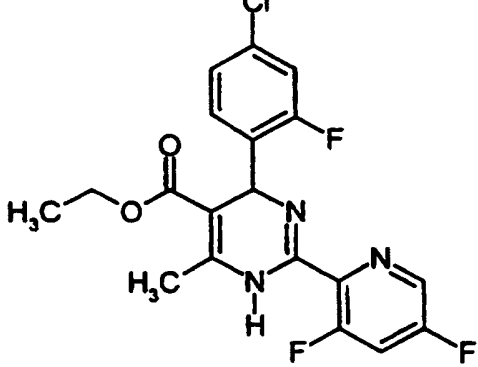
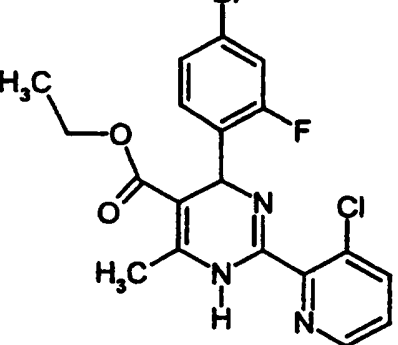
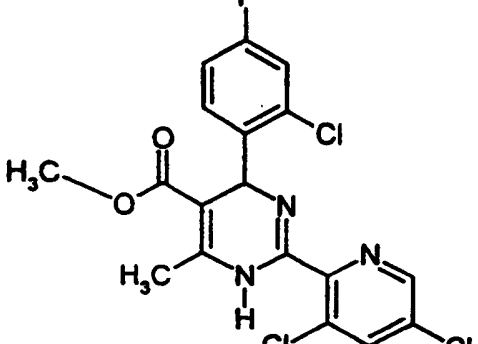
5

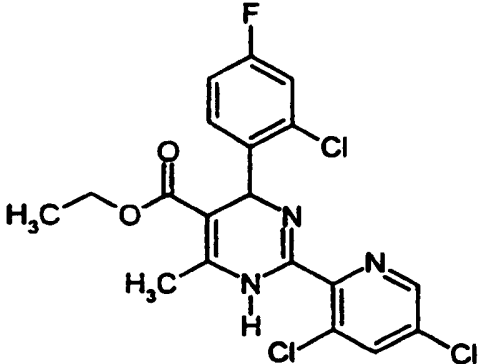
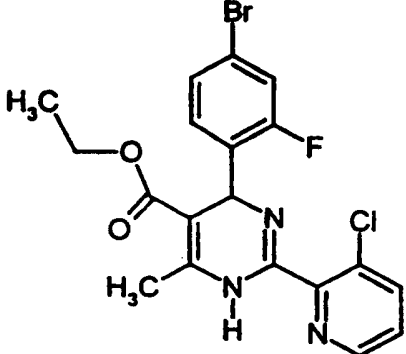
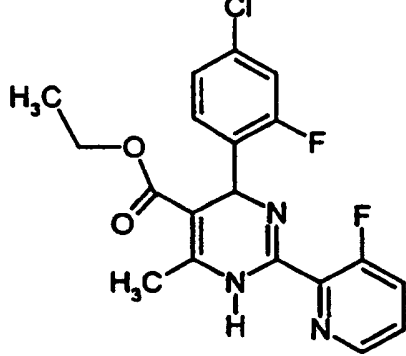
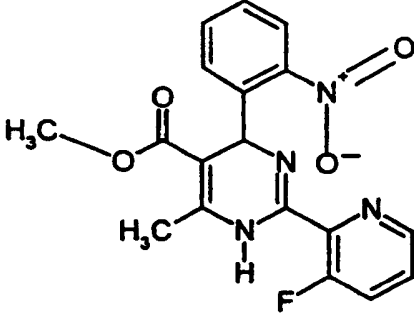
10

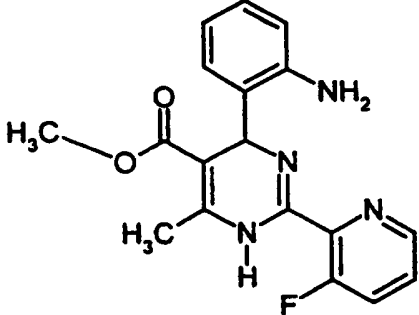
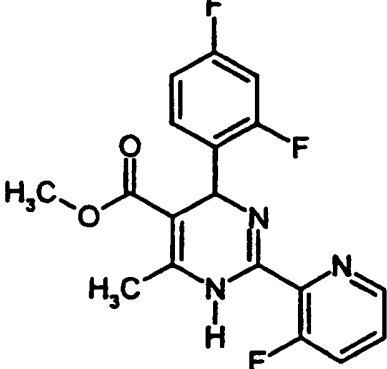
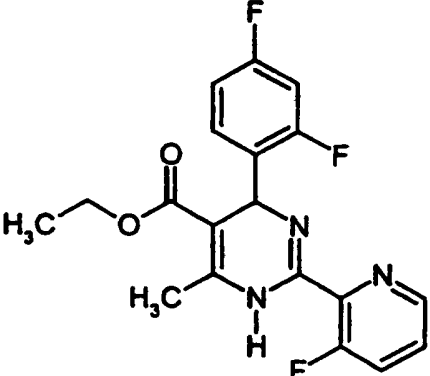
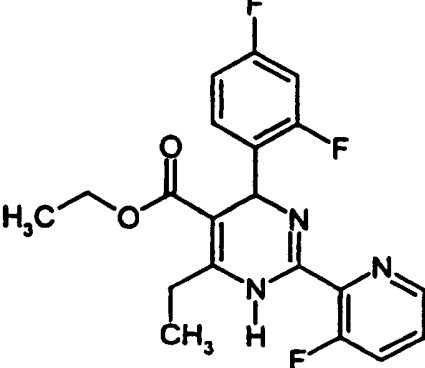
15

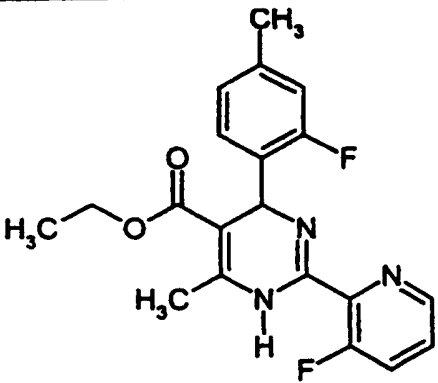
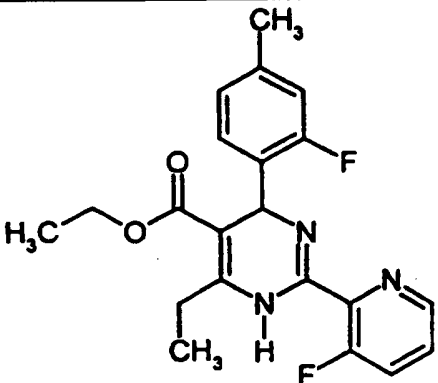
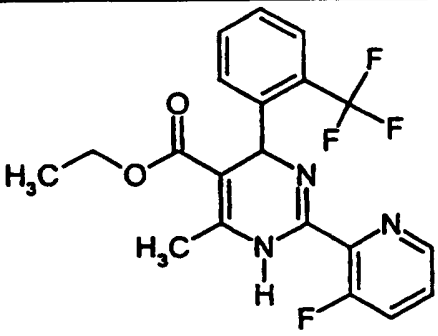
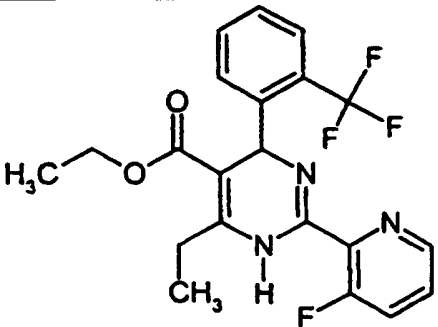
Таблица 2:

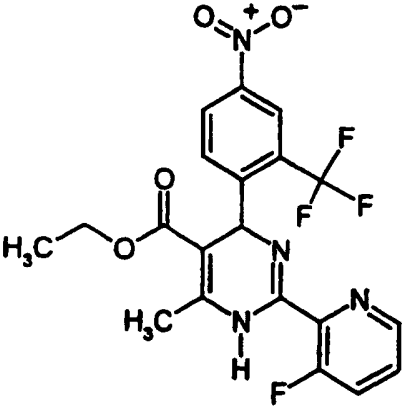
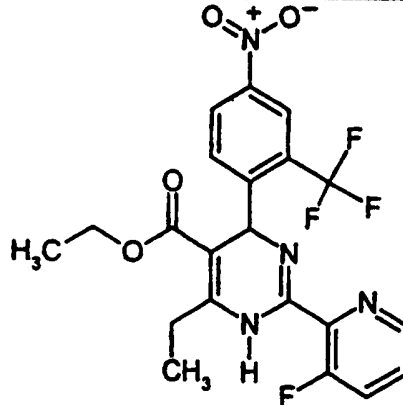
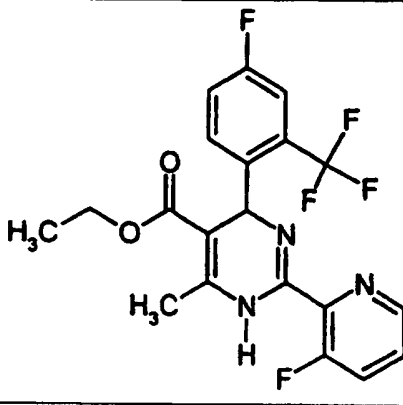
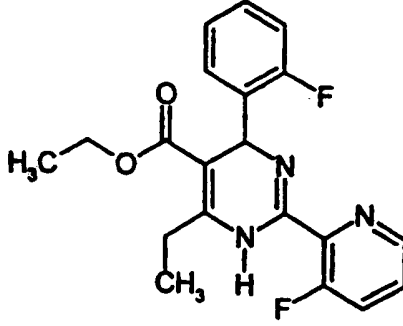
Пример №	Структура	[M + H]	MS ES+
61		117 (этанол) (-) – энантиомер	-
62		аморфно (-) – энантиомер	0,23 (цикло- гексан/ етилацетат =7:3)
63		аморфно	0,36 (толуол/ етилацетат =1:1) (-) – энантио- мер
64		119 – 120 аморфно (-) – энантиомер	

Пример №	Структура	[M + H]	MS ES+
65		159	-
66		154	-
67		аморфно	0,33 (толуол/ этилацетат =1:1) (-)- энантио- мер
68		аморфно	0,30 (цикло- гексан/ этилацетат =7:3)

Пример №	Структура	[M + H]	MS ES+
69		152	0,30 (цикло- гексан/ этилацетат =7:3)
70		аморфно	0,33 (толуол/ этилацетат =1:1)
71		91 – 93 (-) энантиомер	
72		аморфно	0,20 (цикло- гексан/ этилацетат =1:1)

Пример №	Структура	[M + H]	MS ES+
73		аморфно	0,27 (CH ₂ Cl ₂ / MeOH =95:5)
74		362	
75		376	
76			371

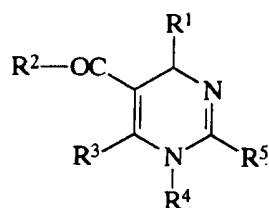
Пример №	Структура	[M + H]	MS ES+
77		372	
78			385
79		408	
80			421

Пример №	Структура	[M + H]	MS ES+
81		453	
82			466
83			425
84			371

F [°C] = точка на топене в градуси по Целзий

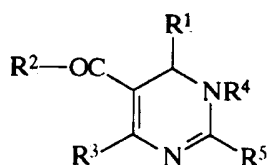
Патентни претенции

1. Съединения с общата формула (I)



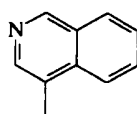
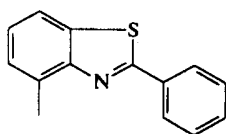
(I)

съответно тяхната изомерна форма (Ia)

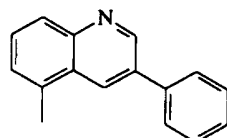


(Ia)

в която R¹ означава фенил, фурил, тие-
нил, триазолил, пиридил, циклоалкил с 3 до 6
въглеродни атома или групи с формулите



или



като по-горе представените пръстенни
системи могат да бъдат евентуално заместени
еднократно или многократно с еднакви или
различни заместители, избрани от групата ха-
логен, трифлуорометил, нитро, циано, триф-
луорометокси, карбоксил, хидроксил, (C₁-C₆)-
алкокси, (C₁-C₆)-алкоксикарбонил и (C₁-C₆)-
алкил, който от своя страна може да бъде за-
местен с арил с 6 до 10 въглеродни атома или
халоген,

и/или изброените пръстенни системи са
евентуално заместени с групи с формули
-S-R⁶, NR⁷R⁸, CO-NR⁹R¹⁰-, SO₂-CF₃ и -A-CH₂-R¹¹-,
в която R⁶ означава фенил, евентуално заместен
с халоген, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ са еднакви или
различни и означават водород, фенил, заместен
с хидрокси фенил, хидрокси, (C₁-C₆)-ацил
или (C₁-C₆)-алкил, който от своя страна може

да бъде заместен с хидрокси, (C₁-C₆)-алкоксикарбонил, фенил или заместен с хидрокси фенил, А означава група О, S, SO или SO₂,

R¹¹ означава фенил, който евентуално е
заместен еднократно или многократно с еднакви
или различни заместители, избрани от групата
халоген, нитро, трифлуорометил, (C₁-C₆)-
алкил и (C₁-C₆)-алкокси,

R² означава група с формулата -XR¹² или
-NR¹³R¹⁴, в която X означава връзка или кис-
лород,

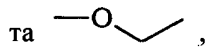
R¹² означава водород, линеен или раз-
клонен (C₁-C₆)-алкоксикарбонил или линеен,
разклонен или цикличен наситен или ненаси-
тен (C₁-C₈)-въглеродороден радикал, който
евентуално съдържа един или два еднакви или
различни хетероверижни елемента от групата
O, CO, NH, -NH-(C₁-C₄)-алкил, -N-((C₁-C₄)-ал-
кил)₂, S и SO₂ и който евентуално е заместен с
халоген, нитро, циано, хидрокси, арил с 6 до
10 въглеродни атома, хетероарил или група с
формулата -N-R¹⁵R¹⁶, в която R¹⁵ и R¹⁶ са ед-
накви или различни и означават водород, бен-
зил или (C₁-C₆)-алкил,

R¹³ и R¹⁴ са еднакви или различни и оз-
начават водород, (C₁-C₆)-алкил или циклоал-
кил с 3 до 6 въглеродни атома,

R³ означава водород, amino или група с
формулата

H₃CO-CH(CH₃)-OCH₃ или формил, циано,
трифлуорометил или пиридил, или означава ли-
неен, разклонен или цикличен, наситен или не-
наситен въглеродороден радикал с до 8 въгле-
родни атома, който евентуално е заместен ед-
нократно или многократно с еднакви или раз-
лични заместители от групата арилокси с 6 до
10 въглеродни атома, азидо, циано, хидрокси,
карбоксил, (C₁-C₆)-алкоксикарбонил, 5- до 7-
членен хетероцикличен пръстен, (C₁-C₆)-алкил-
тио или (C₁-C₆)-алкокси, който от своя страна
може да бъде заместен с азидо или amino, и/
или е заместен с триазолил, който от своя стра-
на може да бъде заместен до трикратно с
(C₁-C₆)-алкоксикарбонил, и/или може да бъде
заместен с групи с формули -OSO₂-CH₃ или
(CO)_a-NR¹⁷R¹⁸, в която а означава числото 0 или
1, R¹⁷ и R¹⁸ са еднакви или различни и означа-
ват водород или арил, аралкил с 6 до 10
въглеродни атома, или (C₁-C₆)-алкил, който

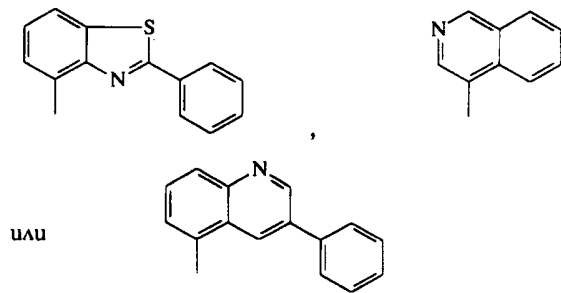
евентуално е заместен с (C₁-C₆)-алкоксикарбонил, хидроксил, фенил или бензил, при което фенил или бензил са евентуално еднократно или многократно заместени с еднакви или различни хидрокси, карбоксил, (C₁-C₆)-алкил или алкокси, или (C₁-C₆)-алкил е евентуално заместен с групи с формули -NH-CO-CH₃ или NH-CO-CF₃, или R¹⁷ и R¹⁸ образуват заедно с азотния атом морфолинов, пиперидинилов или пирролидинилов пръстен, или R³ означава фенил, който евентуално е заместен с метокси, или R² и R³ заедно образуват група с формулата



R⁴ означава водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, бензоил или ацил с 2 до 6 въглеродни атома,

R⁵ означава пиридил, който е заместен до трикратно с еднакви или различни халоген, хидрокси, циано, трифлуорометил, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₆)-алкил, (C₁-C₆)-алкилтио, карбалкокси, (C₁-C₆)-ацилокси, amino, нитро, моноили (C₁-C₆)-диалкиламино, и техни соли.

2. Съединения с общите формули (I), съответно (1a) съгласно претенция 1, в която R означава фенил, фурил, тиенил, пиридил, циклопентил или циклохексил, или означава радикали с формулите



или

при което горните пръстенни системи са евентуално еднократно или двукратно заместени с еднакви или различни заместители, избрани от групата халоген, трифлуорометил, нитро, SO₂-CF₃, метил, циано, трифлуорометокси, amino, хидрокси, карбоксил, метоксикарбонил и радикали с формулите -CO-NH-CH₂-C(CH₃)₃, -CO-NH(CH₂)₂OH, -CO-NH-CH₂-C₆H₅, -CO-NH-C₆H₅, -CO-NH-(pOH)-C₆H₄, -O-CH₂-C₆H₅ или -S-pC1-C₆H₄.

R² означава радикал с формула -XR¹² или -NR³R¹⁴,

X означава връзка или кислороден атом,

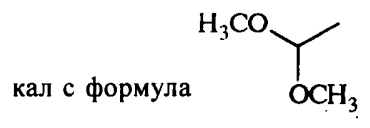
R¹² означава водород, (C₁-C₄)-алкенил,

(C₁-C₄)-алкоксикарбонил или (C₁-C₄)-алкил, който е евентуално заместен с пиридил, циано, фенокси, бензил или с радикал с формулата -NR¹⁵R¹⁶,

в която R¹⁵ и R¹⁶ са еднакви или различни и означават водород, бензил или (C₁-C₄)-алкил,

R¹³ и R¹⁴ са еднакви или различни и означават водород, (C₁-C₄)-алкил или циклопропил,

R³ означава водород, amino или ради-



или означава формил, циано, трифлуорометил, циклопропил или пиридил, или

(C₁-C₄)-алкил, който е евентуално заместен с халоген, (C₁-C₄)-алкоксикарбонил, хидрокси или с триазолил, който от своя страна може да бъде до трикратно заместен с (C₁-C₄)-алкоксикарбонил, и/или алкил, евентуално заместен с групи с формули -OSO₂-CH₃ или (CO)_a-NR¹⁷R¹⁸, в която a означава числото 0 или 1,

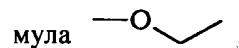
R¹⁷ и R¹⁸ са еднакви или различни и означават водород, фенил или бензил, или означават (C₁-C₄)-алкил, който е евентуално заместен с (C₁-C₄)-алкоксикарбонил, хидроксил, фенил или бензил, при което фенил или бензил са евентуално еднократно или двукратно, еднакво или различно заместени с хидрокси, карбокси, (C₁-C₄)-алкил или (C₁-C₄)-алкокси, и/или

(C₁-C₄)-алкил е евентуално заместен с радикали с формулите -NH-CO-CH₃ или -NH-CO-CF₃, или

R¹⁷ и R¹⁸ заедно с азотния атом образуват морфолинов, пиперидинилов или пирролидинилов пръстен, или

R³ означава фенил, който е евентуално заместен с метокси, или

R² и R³ заедно образуват радикал с формула

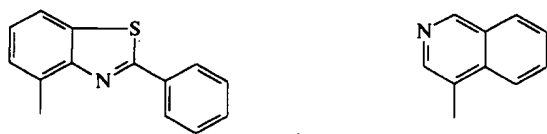


R⁴ означава водород, метил, бензоил или ацетил,

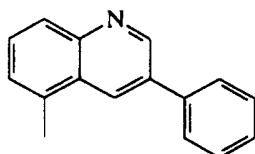
R⁵ означава пиридил, който е до двукратно еднакво или различно заместен с флуор, хлор, бром, (C₁-C₄)-алкокси или (C₁-C₄)-алкил, и техни соли.

3. Съединения с общите формули (I) и

(1a) съгласно претенция 1, в които R¹ означава фенил, фурил, тиенил, пиридил, циклопентил, циклохексил или радикали с формулите



или



при което горните пръстенни системи са евентуално до двукратно заместени с еднакви или различни заместители, избрани от групата флуор, хлор, бром, йод, хидрокси, трифлуорометил, amino, нитро, SO₂-CF₃, метил, циано, трифлуорометокси, карбоксил, метокси-

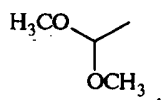
карбонил и радикали с формулите -CO-NH-CH₂-C(CH₃)₃, -CO-NH(CH₂)₂OH, -CO-NH-CH₂-C₆H₅, -CO-NH-C₆H₅, -CO-NH-(pOH)-C₆H₄, -O-CH₂-C₆H₅ или -S-pCl-C₆H₄,

R² означава радикал с формула -XR¹² или -NR¹³R¹⁴, като X означава връзка или кислороден атом,

R¹² означава водород, (C₁-C₃)-алкенил, (C₁-C₄)-алкоксикарбонил или (C₁-C₄)-алкил, който е евентуално заместен с пиридил, циано, фенокси, бензил или с радикал с формулата -NR¹⁵R¹⁶, в която R¹⁵ и R¹⁶ еднакви или различни и означават водород или метил,

R¹³ и R¹⁴ са еднакви или различни и означават водород, (C₁-C₃)-алкил или циклопропил,

R³ означава водород, amino или радикал с формула



или означава формил, циано, трифлуорометил, циклопропил или пиридил, или (C₁-C₄)-алкил, който е евентуално заместен с флуор, хлор, (C₁-C₃)-алкоксикарбонил, хидрокси или с триазолил, който от своя страна може да бъде до трикратно заместен с (C₁-C₃)-алкоксикарбонил, и/или алкил, евентуално за-

местен с групи с формули -OSO₂-CH₃ или (CO)_a-NR¹⁷R¹⁸,

в които a означава числото 0 или 1,

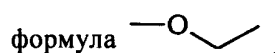
R¹⁷ и R¹⁸ са еднакви или различни и означават водород, фенил или бензил, или означават (C₁-C₃)-алкил, който е евентуално заместен с (C₁-C₃)-алкоксикарбонил, хидрокси, фенил или бензил, при което фенил или бензил са евентуално еднократно или двукратно, еднакво или различно заместени с хидрокси, карбокси, (C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-алкокси,

и/или (C₁-C₄)-алкил е евентуално заместен с радикали с формулите -NH-CO-CH₃ или -NH-CO-CF₃,

или R¹⁷ и R¹⁸ заедно с азотния атом образуват морфолинов, пиперидинилов или пиролидинилов пръстен,

или R³ означава фенил, който е евентуално заместен с метокси,

или R² и R³ заедно образуват радикал с



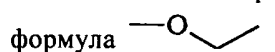
R⁴ означава водород, метил, бензоил или ацетил,

R⁵ означава пиридил, който е до двукратно еднакво или различно заместен с флуор, хлор, (C₁-C₃)-алкокси или (C₁-C₃)-алкил, и техни соли.

4. Съединения с общите формули (I) съответно (1a) съгласно претенция 1, в които R¹ означава фенил, който е евентуално до двукратно еднакво или различно заместен с флуор, хлор, бром, йод, метил или нитро,

R² означава -XR¹², където X означава кислород, а R¹² означава линеен или разклонен алкил с до 4 въглеродни атома,

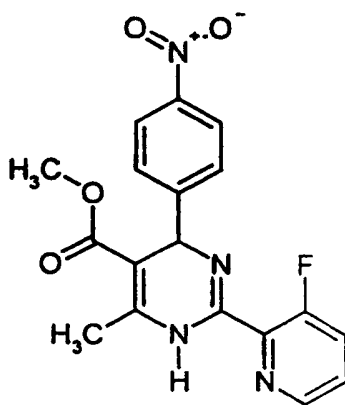
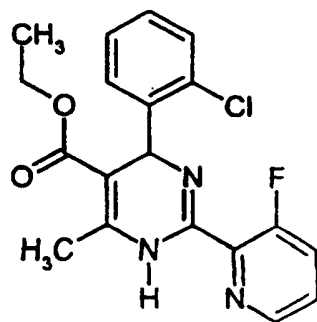
R³ означава метил, етил или циклопропил, или R² и R³ образуват заедно радикал с



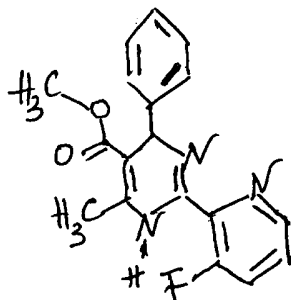
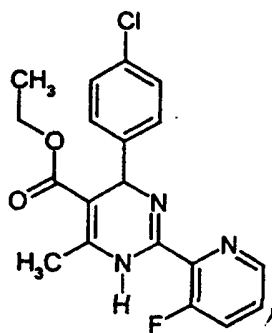
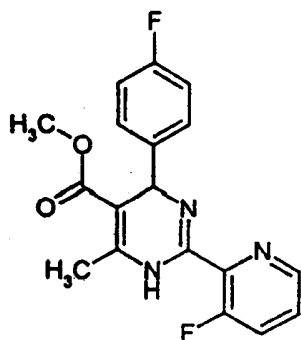
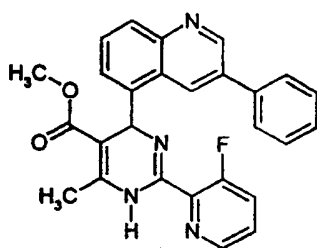
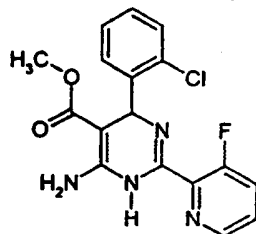
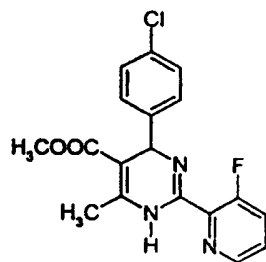
R⁴ означава водород или ацетил и R⁵ означава пиридил, който е до двукратно еднакво или различно заместен с флуор или хлор, и техни соли.

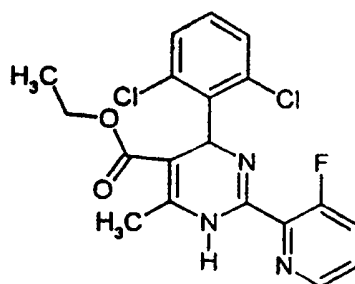
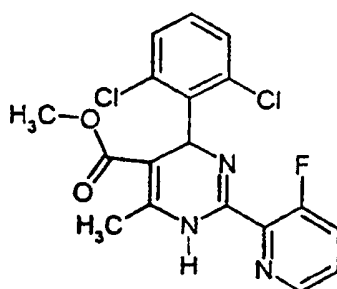
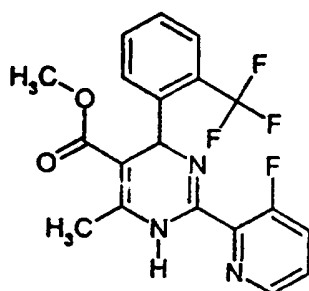
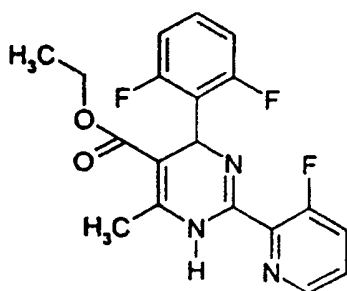
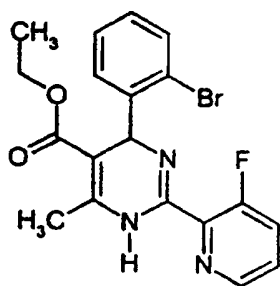
5. Съединения с общите формули (I), съответно (1a), съгласно която и да е претенция от 1 до 4, в която R⁵ означава 2-пиридил, който е заместен с 1 или 2 флуорни атома.

6. Съединения съгласно претенция 1 със следните структурни формули:

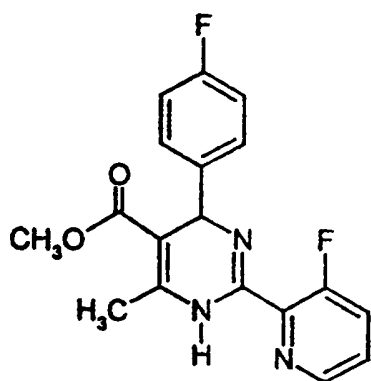
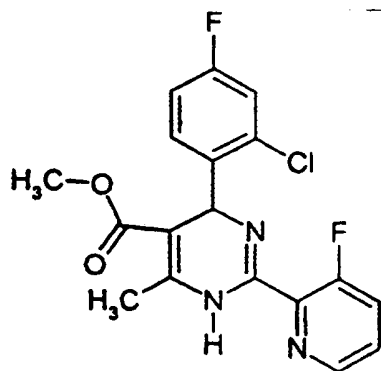


64649

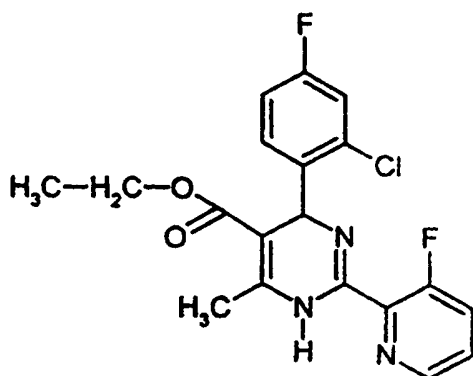




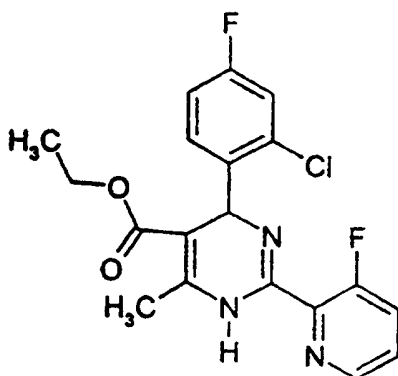
64649

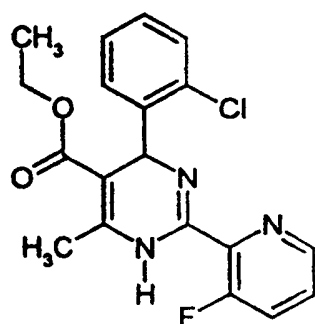


(-)-енантиомер

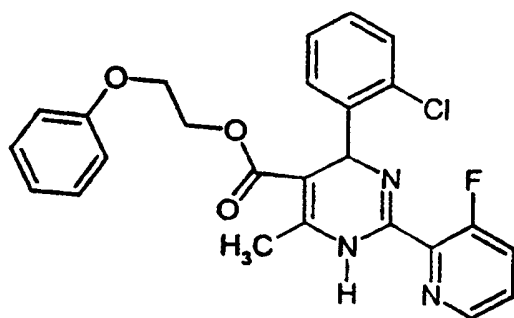
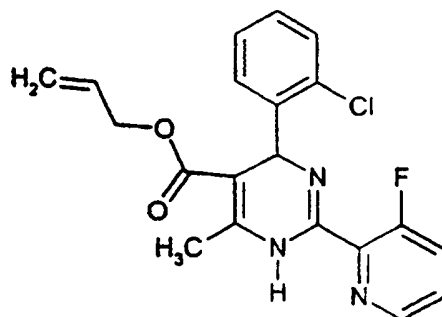
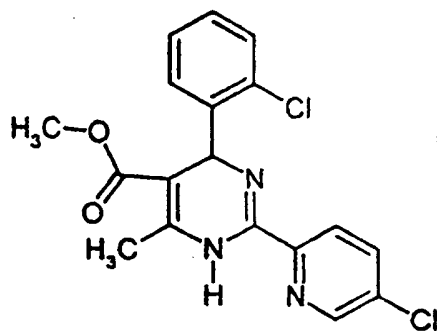
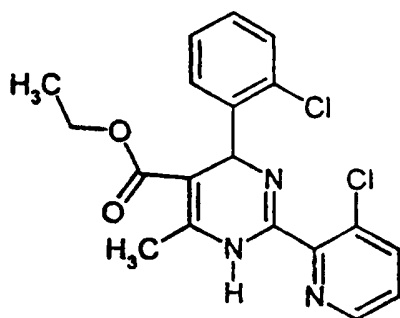


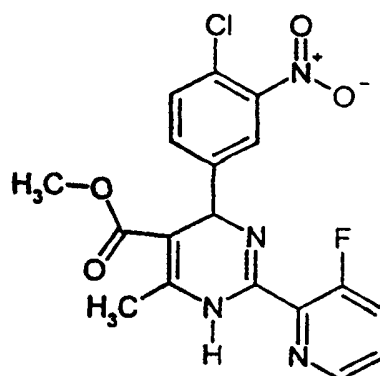
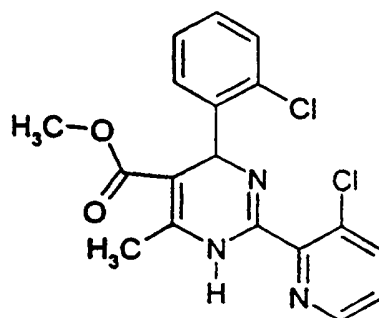
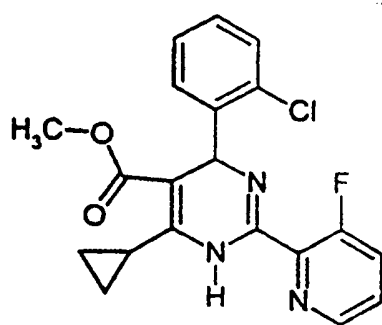
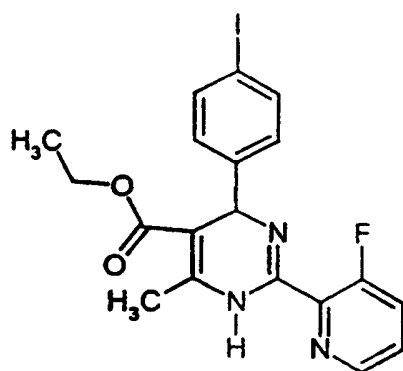
(-)-енантиомер

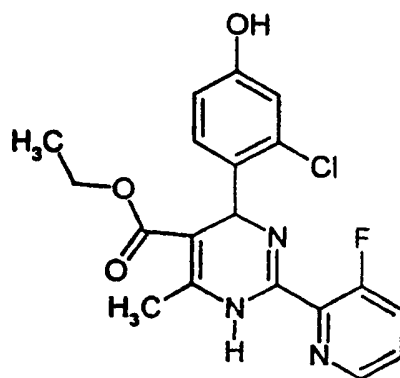
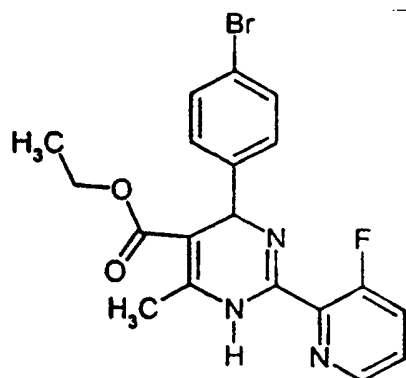
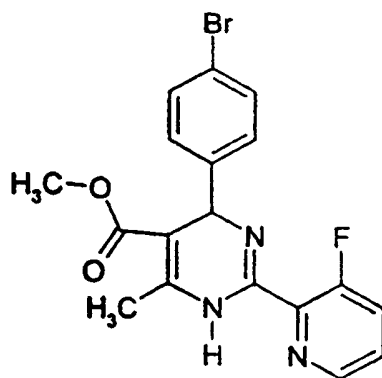
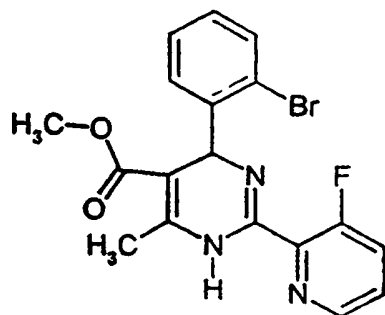


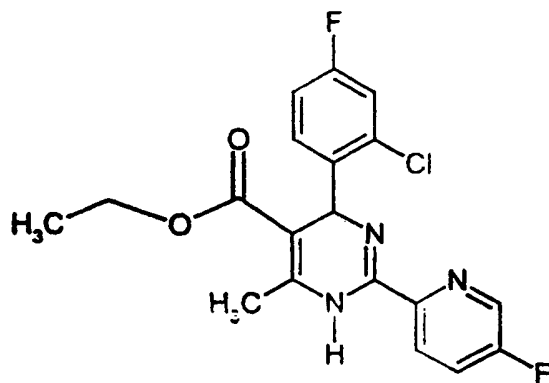
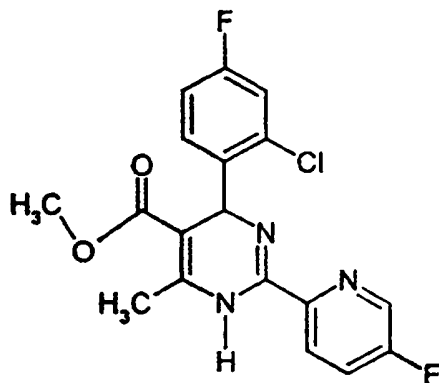
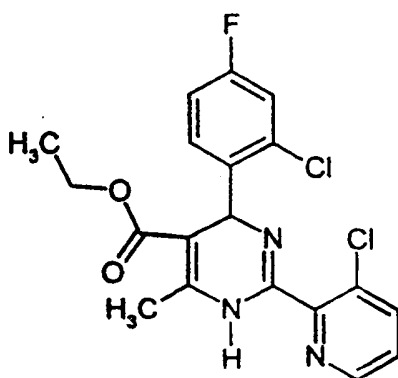
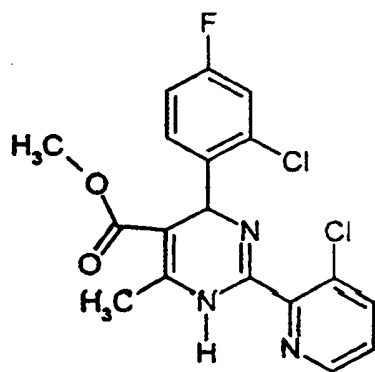


(-)-енантиомер

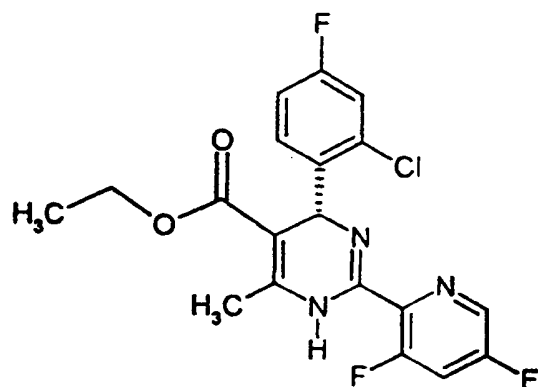
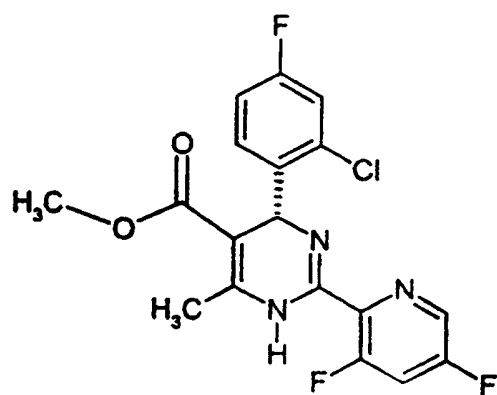
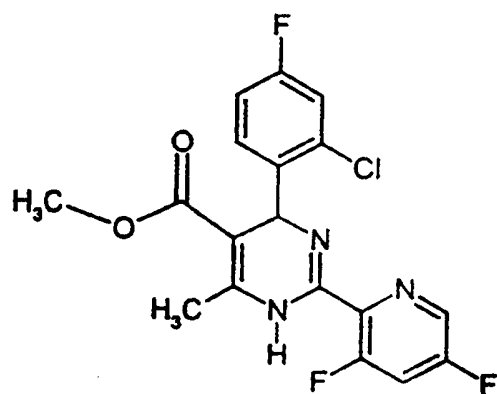
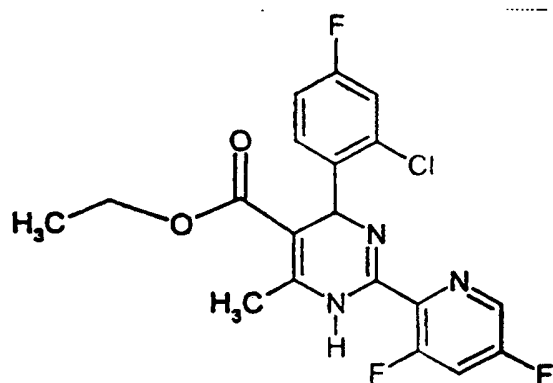




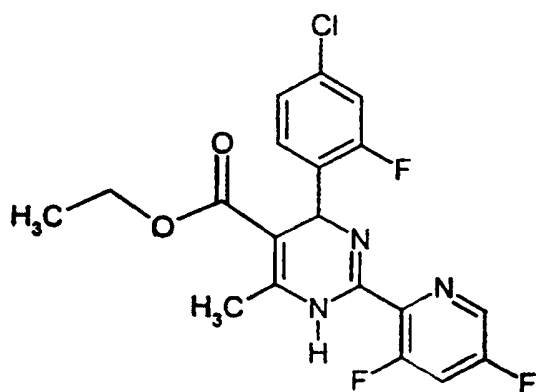
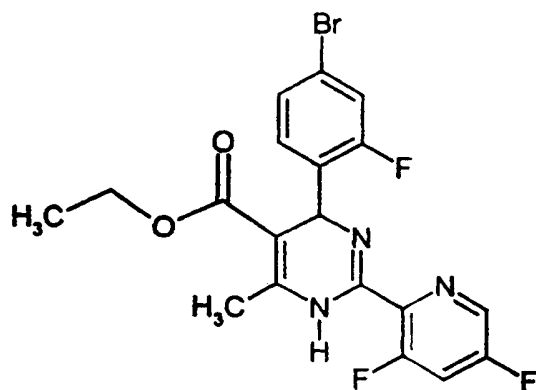
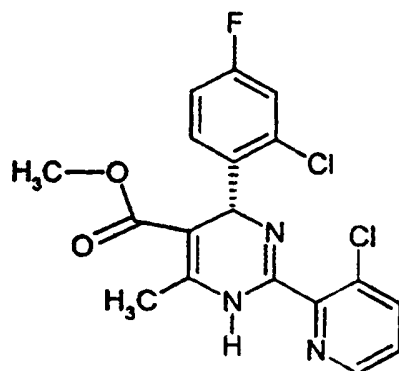




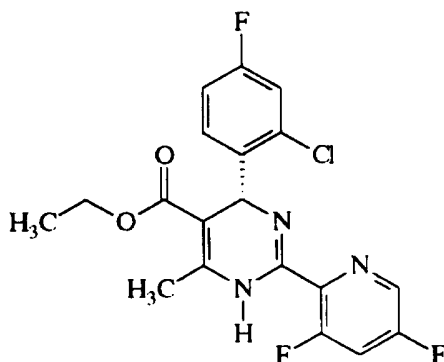
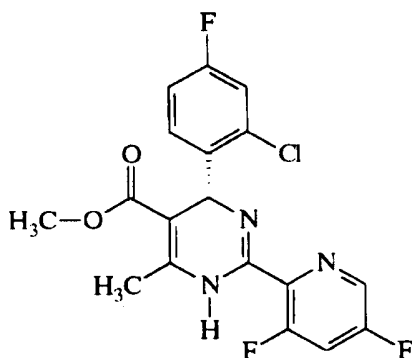
64649



64649



7. Съединения съгласно претенция 1 със следните структурни формули:



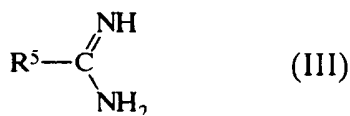
или техни соли.

8. Метод за получаване на съединенията съгласно претенциите 1 до 7, характеризираещ се с това, че

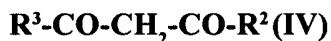
А) алдехиди с общата формула (II)



в която R^1 има посоченото по-горе значение, взаимодействат с амидини или с техни хидрохлориди с формула (III)

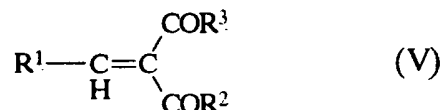


в която R^5 има посоченото по-горе значение, и със съединения с общата формула (IV)

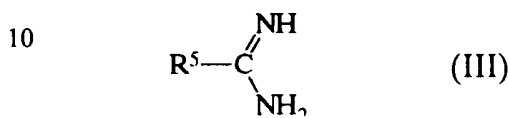


в която R^2 и R^3 имат посоченото по-горе значение, евентуално в присъствие на инертни органични разтворители със или без добавяне на киселина, съответно база или

В) съединения с общата формула (V)



5 в която R^1 , R^2 и R^3 имат посоченото по-горе значение, взаимодействат с амидини с общата формула (III)



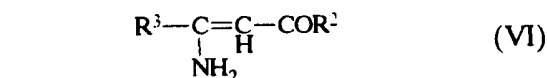
10 в която R^5 има посоченото по-горе значение, евентуално в присъствие на инертни органични разтворители, при температури между 20°C и 150°C , със или без добавяне на база или киселина,

или

С) алдехиди с общата формула (II)



20 в която R^1 има посоченото по-горе значение, взаимодействат със съединения с общата формула (VI)



25 в която R^2 и R^3 имат посочените по-горе значение, и амидини с общата формула (III), както е описано по-горе,

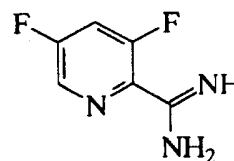
или

30 D) алдехиди с общата формула (II) взаимодействат със съединения с общата формула (IV) и иминоетер с общата формула



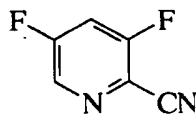
35 в която R^5 има посоченото по-горе значение, и R^1 означава ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-алкил, в присъствие на амониеви соли.

9. Съединение с формула:



както и негови соли.

10. Съединение с формулата:



11. Лекарствени средства, съдържащи поне едно съединение с общата формула (I) или (Ia) съгласно една от претенциите 1 до 7 и евентуално други фармацевтично активни вещества.

12. Методи за получаване на лекарствени средства, характеризиращи се с това, че поне едно съединение с общата формула (I) или (Ia) съгласно една от претенциите 1 до 7, евентуално с използване на обичайни помощни средства и носители се превръща в подходяща форма за приложение.

13. Съединения с общата формула (I) или (Ia) съгласно една от претенциите от 1 до 7 за приложение като лекарство средство.

14. Съединения с общата формула (I) или (Ia) съгласно една от претенциите 1 до 7 за получаване на лекарство средство.

15. Приложение на съединения с общата формула (I) или (Ia) съгласно една от претенциите 1 до 7 за получаване на лекарство средство за лечение на остри и хронични вирусни заболявания.

16. Приложение на съединения с общата формула (I) или (Ia) съгласно една от претенциите 1 до 7 за получаване на лекарство средство за лечение на остри и хронични хепатит-В-инфекции.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: П.Димитров

Редактор: В.Алтанова

Пор. № 42936

Тираж: 40 СР