



(19) **UA** (11) **70 928** (13) **C2**
(51)МПК⁷ **C 07D 239/94, 239/72**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2000031727, 27.03.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.11.2004

(30) Приоритет: 31.03.1999 US 60/127,072

(46) Дата публикации: 15.11.2004

(72) Изобретатель:

Лехнер Ричард, Шелтон, US,
Норрис Тимоти, US,
Сантафианос Динос, Польш, US

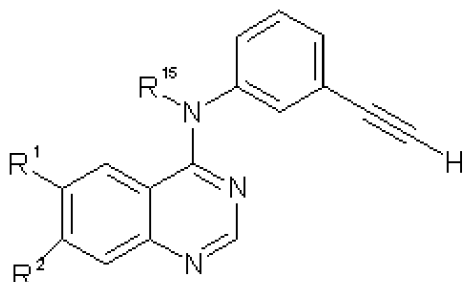
(73) Патентовладелец:

ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ИНК., US

(54) СПОСОБ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ, КОТОРЫЕ ИМЕЮТ ПРОТИВОРАКОВУЮ АКТИВНОСТЬ

(57) Реферат:

Данное изобретение касается способов и промежуточных соединений для получения соединения формулы 1



1

или фармацевтически приемлемых солей или сольватов упомянутого соединения, а также структурно родственных соединений, где R¹, R² и R¹⁵ являются такими, как они определены в формуле. Вышеупомянутые соединения полезны при лечении гиперпролиферативных нарушений, таких как рак, у млекопитающих.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 11, 15.11.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 70928 C2

UA 70928 C2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **70 928** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 239/94, 239/72**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

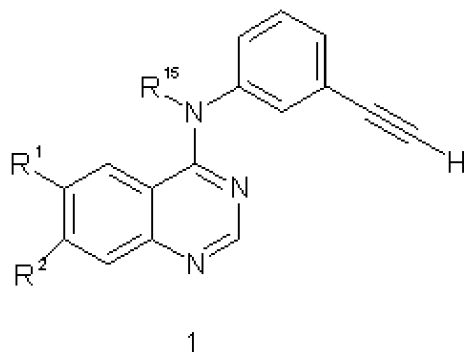
(21), (22) Application: 2000031727, 27.03.2000
(24) Effective date for property rights: 15.11.2004
(30) Priority: 31.03.1999 US 60/127,072
(46) Publication date: 15.11.2004

(72) Inventor:
Lehner Richard, Shelton, US,
Norris Timothy, US,
Santafianos Dinos, Paul, US
(73) Proprietor:
PFIZER PRODUCTS INC., US

(54) **A PROCESS AND INTERMEDIARY COMPOUNDS TO OBTAIN COMPOUNDS HAVING ANTICANCER ACTIVITY**

(57) Abstract:

This invention relates to processes and intermediary compounds for obtaining compound of the formula 1



or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the mentioned compound, and also structurally related compounds, wherein R^1 , R^2 , R^{15} are such as they are determined in the formula. The above mentioned compounds are useful in the treatment of hyper proliferative disorders of mammals, such as cancer.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 11, 15.11.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **70 928** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 239/94, 239/72**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2000031727, 27.03.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.11.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 31.03.1999 US 60/127,072

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.11.2004

(72) Винахідник(и):

Лехнер Річард, Шелтон , US,
Норріс Тімоті , US,
Сантафіанос Дінос, Поль , US

(73) Власник(и):

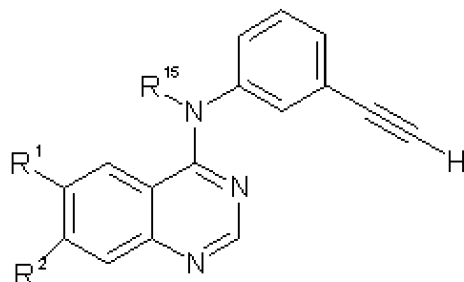
ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(54) СПОСІБ ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК, ЯКІ МАЮТЬ ПРОТИРАКОВУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується способів та проміжних сполук для одержання сполуки формули 1

або фармацевтично прийнятних солей або сольватів згаданої сполуки, а також структурно споріднених сполук, де R^1 , R^2 та R^{15} є такими, як вони визначені у формулі. Вищезгадані сполуки корисні при лікуванні гіперпроліферативних порушень, таких як рак, у ссавців.



1

UA 70928 C2

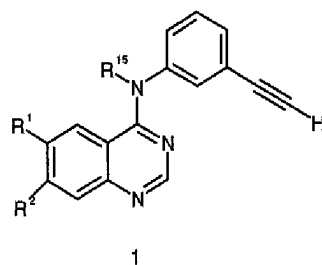
UA 70928 C2

Опис винаходу

Даний винахід стосується проміжних сполук та способів одержання за їх допомогою сполук, які є корисними при лікуванні гіперпроліферативних порушень, таких як рак.

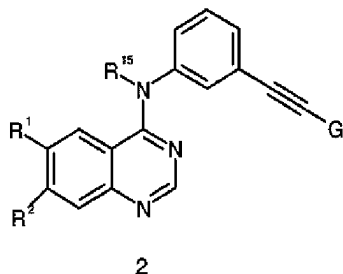
Патент Сполучених Штатів 5,747,489 виданий 5 травня 1998р. і який наводиться тут для довідки в повному обсязі, пов'язаний з новими серіями похідних хіназоліну, включаючи [6,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4-іл]-(3-етинілфеніл)амін, які є інгібіторами erbB родини онкогенних та протоонкогенних протеїнтирозинкіназ, таких як рецептор фактору епідермального росту (РФЕР) і таким чином є корисними при лікуванні проліферативних порушень, таких як рак, у людей. Попередня патентна заявка США, що називається "Ангідрат та моногідрат мезилату N-(3-етинілфеніламіно)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну", подана 29 квітня 1998р., від імені винахідників Т. Noppis, D. Santafianos, D.J.M. Allen, R.M. Shanker та J.W. Raggon, номер справи патентного повіреного PC10074; що наводиться тут як посилання у повному обсязі і стосується ангідрату та моногідрату мезилату N-(3-етинілфеніламіно)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну, що мають такі ж протиракові властивості, як і відповідна гідрохлоридна сіль, яка згадувалась вище. Даний винахід стосується проміжних сполук та способів одержання за їх допомогою протиракових сполук, які згадуються в патенті США і в попередній патентній заявці.

Короткий зміст суті винаходу. Даний винахід стосується способу одержання сполук формули



та фармацевтично прийнятних солей і сольватів згаданих сполук, де кожний R¹ та R² незалежно вибирають з C₁-C₁₀ алкілу та C₁-C₁₀ алкокси, де вищезгадані алкіл та алкокси, необов'язково, заміщені до 2 замісників, які незалежно вибирають з гідрокси та C₁-C₆ алкокси;

R¹⁵ є H, C₁-C₁₀ алкілом або - (CH₂)_q(C₆-C₁₀ арил), де q ціле число від 0 до 4; котрий включає обробку сполуки формули 2,



в якій R¹⁵, R¹ та R² є такими, як було визначено вище, і G є блокувальною групою, що вибирають з -C(OH)R³R⁴ та -SiR³R⁴R⁵;

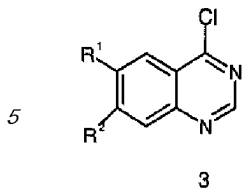
R³, R⁴ та R⁵ кожний є, незалежно, C₁-C₆ алкілом;

або (а) гідроксидом лужного металу або лужноземельного металу в розчиннику, що містить гідрокси-заміщений C₁-C₁₀ алкіл, коли G є -C(OH)R³R⁴, або (б) фторидом тетра(C₁-C₆алкіл)амонію в апротонному розчиннику, коли G є -SiR³R⁴R⁵.

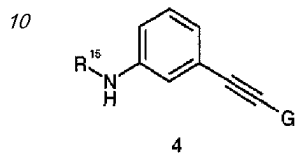
В переважному втіленні, де G є -C(OH)R³R⁴, вищезгаданим розчинником є I вторинний спирт, такий як бутан-2-ол або ізопропанол, а вищезгаданий гідроксид лужного металу або лужноземельного металу вибирають з гідроксиду натрію, гідроксиду літію, гідроксиду цезію, гідроксиду кальцію, гідроксиду магнію та гідроксиду калію, найбільша перевага віддається гідроксиду натрію.

В іншому переважному втіленні, коли G є -SiR³R⁴R⁵, вищезгаданою сполукою фториду тетра(C₁-C₆ алкіл)амонію є фторид тетра-(н-бутил)амонію, і апротонний розчинник вибирають з тетрагідрофурану (ТГФ), діетилового етеру, диметоксиетану (ДМЕ), толуолу, дихлорометану, хлороформу, та суміші двох або більше з вищезгаданих розчинників, найбільша перевага віддається ТГФ.

Даний винахід також стосується одержання сполуки формули 2, як це описувалось вище, яке включає обробки сполуки формули 3



в якій R¹ та R² є такими, як було визначено вище, сполукою формули 4,



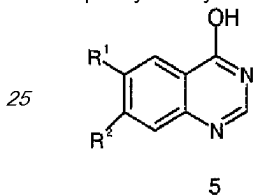
15

в якій G та R¹⁵ є такими, як вони були визначені для сполуки формули 2.

В переважному втіленні вищезгаданого способу, сполуку формули 3 обробляють сполукою формули 4 в органічному розчиннику, такому як диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), ТГФ, ацетонітрил (MeCN), або в суміші двох або більше вищезгаданих розчинників, найбільша перевага віддається ацетонітрилу.

20

Даний винахід також стосується одержання сполуки формули 3, як це описувалось вище, який включає обробку сполуки формули 5

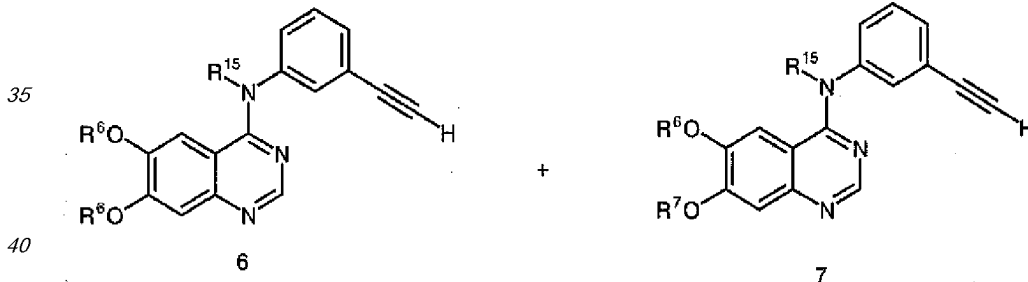


30

тіонілхлоридом в безводному дихлорометані.

В переважному втіленні кожної з вищезгаданих реакцій, R¹ та R² обидва є 2-метоксиетокси, а R¹⁵ є H.

Даний винахід також стосується одержання сполук формул 6 і 7



40

та їх фармацевтично прийнятних солей і сольватів, в яких R¹⁵ є таким, як було визначено вище, R⁶ є C₁-C₁₀ алкілом або -(CH₂)_mO(CH₂)_nCH₃;

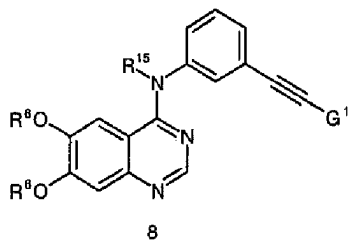
45

R⁷ є C₁-C₁₀ алкілом або -(C₁-C₆ алкіл)(C₆-C₁₀ арил), де вищезгадані R⁷ групи, необов'язково, заміщені від 1 до 3 замісників, що незалежно вибирають з галогену, нітро, трифторметилу, трифторметокси, (C₁-C₆ алкіл)сульфонілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, C₆-C₁₀ арилокси та C₆-C₁₀ арилсульфонілу;

кожна m незалежно є цілим числом від 1 до 6, і n цілим числом від 0 до 3;

яке включає обробку сполуки формули 8,

50



55

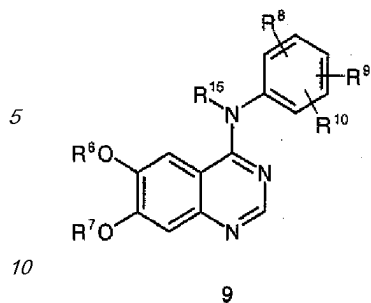
в якій G¹ є -C(OH)R³R⁴, і R¹⁵, R⁶, R³ та R⁴ є такими, як було визначено вище, з первинним або вторинним спиртом формули R⁷-OH, де R⁷ є таким, як було визначено вище, в присутності гідроксиду лужного металу або лужноземельного металу, такого як гідроксид натрію, гідроксид літію, гідроксид цезію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію або гідроксид калію, більш переважним є гідроксид натрію.

60

В переважному втіленні вищезгаданої реакції, R⁶ є 2-метоксиетокси і вищезгаданий спирт формули R⁷-OH є переважно вторинним спиртом.

65

Даний винахід також стосується способу одержання сполук формули 9,



та їх фармацевтично прийнятних солей і сольватів, в яких R^{15} , R^6 та R^7 є такими, як визначено вище;

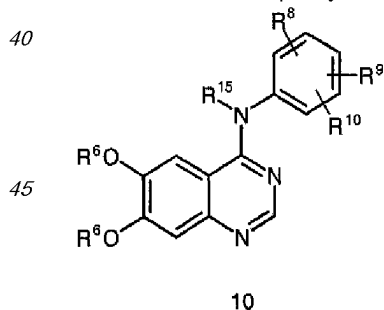
15 R^8 , R^9 та R^{10} кожний незалежно вибирають з H, C_1 - C_{10} алкілу, галогену, ціано, нітро, трифторметилу, диформетокси, трифторметокси, азидо, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_j(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ арил), $-S(O)_j(C_1-C_6$ алкіл), де j є цілим числом від 0 до 2, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ арил), $-O(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ арил), $-NR^{12}(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ арил), та $-(CH_2)_q(4-10$ -членний гетероцикл), де q є цілим числом від 0 до 4; вищезгадана алкільна група містить, хоча і не обов'язково, 1 або 2 гетерозамісники, вибрані з O, $-S(O)_j$, де j є цілим числом від 0 до 2, та $-N(R^{12})-$, за умови що два атоми O, два атоми S, або атом O та S не приєднані безпосередньо один до одного; вищезгадані арильні та гетероциклічні групи конденсовані з, хоча і не обов'язково, з C_6-C_{10} арильною групою, C_5-C_8 насиченою циклічною групою або з 4-10 членним гетероциклом; а вищезгадані алкіл, арил та гетероциклічні групи, не обов'язково, заміщені від 1 до 5 замісників, які незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, диформетокси, трифторметокси, азидо, $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, C_1-C_{10} алкілу, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ арил), та $-(CH_2)_q(4-10$ -членний гетероцикл), де q є цілим числом від 0 до 4;

кожний R^{11} незалежно вибирають з H, C_1-C_{10} алкілу, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ арил), та $-(CH_2)_q(4-10$ членний гетероцикл), де q є цілим числом від 0 до 4; вищезгадана алкільна група містить, хоча і не обов'язково, 1 або 2 гетерозамісники, вибрані з O, $-S(O)_j$, де j є цілим числом від 0 до 2, та $-N(R^{12})-$, за умови що два атоми O, два атоми S, або атом O та S не приєднані безпосередньо один до одного; вищезгадані арильні та гетероциклічні групи, не обов'язково, конденсовані з C_6-C_{10} арильною групою, C_5-C_8 насиченою циклічною групою або з 4-10 членним гетероциклом; а вищезгадані R^{11} замісники, окрім H, не обов'язково, заміщені від 1 до 5 замісників, які незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, диформетокси, трифторметокси, азидо, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-R^{12}R^{13}$, гідрокси, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкокси;

кожний з R^{12} і R^{13} є, незалежно, H або C_1-C_{10} алкілом;

і R^{14} вибирають з замісників, що згадуються у визначенні R^{11} , окрім випадку коли R^{14} не є H;

який включає обробку сполуки формули 10,



50 в якій R^{15} , R^6 , R^8 , R^9 та R^{10} є такими як було визначено вище; первинним або вторинним спиртом формули R^7-OH де R^7 є таким, як було визначено вище, перевага віддається первинному спирту, в присутності гідроксиду лужного металу або лужноземельного металу, такого як гідроксид натрію, гідроксид літію, гідроксид цезію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію та гідроксид калію.

55 Вищезгадані сполуки формул 1, 6, 7 та 9 є корисними при лікуванні гіперпроліферативних порушень, таких як рак, у ссавців.

Даний винахід також стосується проміжної сполуки 2, як це описувалось вище по відношенню до одержання сполуки формули 1.

Термін "галоген", так як він вживається тут і якщо не вказується інше, включає фтор, хлор, бром або йод. Переважними галогенами є фтор, хлор та бром.

60 Термін "алкіл", так як він вживається тут і якщо не вказується інше, включає насичені моновалентні вуглеводневі радикали, що мають нерозгалужену, розгалужену або циклічну будову, або їх комбінацію. Зрозуміло, для того щоб вищезгадана алкільна група мала циклічну будову, потрібно, щоб вона мала принаймні три атоми вуглецю.

Термін "арил" так як він вживається тут і якщо не трактується по іншому, включає органічний радикал, що одержується з ароматичного вуглеводню шляхом вилучення одного водню, такого як феніл або нафтил.

65 Термін "4-10 членний гетероцикл", так як він вживається тут і якщо не трактується по іншому, включає

ароматичні та не ароматичні гетероциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, кожний з котрих вибирається з O, S та N, де кожна гетероциклічна група має від 4 до 10 атомів в своїй кільцевій системі. Неароматичні циклічні групи включають групи, що мають тільки 4 атоми в своїх кільцевих системах, проте ароматичні гетероциклічні групи повинні мати принаймні 5 атомів в своїх кільцевих системах. Гетероциклічні групи включають бензо-конденсовані кільцеві системи та кільцеві системи, що заміщені одним або більшою кількістю оксо замісників. Прикладом 4-членного гетероциклу є азетидиніл (що походить від азетидину). Прикладом 5 членного гетероциклу є тіазоліл, а прикладом 10 членного гетероциклу є хінолініл. Прикладами неароматичних гетероциклічних груп є піролідил, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тіепаніл, оксазепиніл, діазепиніл, тіазепиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, піразолініл, дитаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексаніл, 3-азабіцикло[4,1,0]гептаніл, 3Н-ідоліл та хінолізініл. Прикладами ароматичних гетероциклічних груп є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, пірроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензоцинолініл, індазоліл, індолізініл, фталазініл, піридазініл, триазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадиазоліл, тіадиазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, та фуropyридиніл.

Фраза "фармацевтично прийнятна сіль" так, як вона вживається тут і, якщо не трактується по іншому, включає солі кислот або основних груп, що можуть бути присутні в сполуках даного винаходу. Сполуки, що готуються згідно з даним винаходом і які мають основну природу, можуть утворювати велику кількість солей з різноманітними неорганічними і органічними кислотами. Кислоти, які можуть бути використані для приготування фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей для таких основних сполук, є ті що утворюють нетоксичні кислотні солі, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, нітрат, сульфат, бісульфат, фосфат, кислотний фосфат, ізонікотинат, ацетат, лактат, саліцилат, цитрат, кислий цитрат, тарtrat, пантотенат, бітарtrat, аскорбат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, глюкуронат, форміат, бензоат, глютамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат та памоат, тобто 1,1'-метилєн-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат). Сполуки, що готуються згідно з даним винаходом і які включають основну частку, таку як аміногрупа, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами, на додачу до вище наведених кислот.

Сполуки, що одержують у відповідності з даним винаходом і які мають кислотну природу можуть утворювати основні солі з різноманітними фармацевтично прийнятними катіонами. Прикладами таких солей можуть бути солі лужних металів або лужноземельних металів і особливо солі кальцію, магнію, натрію та калію, що входять до сполук даного винаходу.

Сполуки, що одержують у відповідності з даним винаходом мають асиметричні центри і тому існують в різних енантіомерних та діастереомерних формах. Даний винахід пов'язаний з усіма оптичними ізомерами та стереоізомерами сполук, що одержані у відповідності з даним винаходом. Сполуки формули 1 можуть також існувати як таутомери. Даний винахід пов'язаний з використанням всіх таких таутомерів та їх сумішей.

Даний винахід також включає мічені ізотопами сполуки, виготовлені у відповідності з даним винаходом та їх фармацевтично прийнятні солі, які співпадають з описаними у формулі 1, коли б не той факт, що один або більше атомів заміщаються атомом з атомною масою або масовим номером, що відрізняється від атомної маси або масового номеру, що зазвичай зустрічаються у природі. Прикладами ізоотопів, які можна ввести в сполуки, можуть бути ізоотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , та ^{36}Cl . Сполуки одержані у відповідності з даним винаходом, їх похідні та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук або похідних, що містять згадані ізоотопи та/або інші ізоотопи інших атомів, теж входять в рамки даного винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки, наприклад ті, в які введені радіоактивні ізоотопи, такі як ^3H та ^{14}C , є ефективними при дослідженні розповсюдження в тканинах лікарських препаратів та/або субстратів. Ізоотопам тритію або ^3H та вуглецю-14 або ^{14}C віддають особливу перевагу, оскільки їх легше одержувати та детектувати. Далі, заміщення більш важкими ізоотопами, такими як дейтерій тобто ^2H , може надати певні терапевтичні переваги, які впливають з більшої метаболічної стабільності, наприклад підвищений *in vivo* період напіввиведення, або зменшена потреба в ліках, і тому, при деяких обставинах воно матиме більший ефект. Мічені ізотопами сполуки з формулою 1 даного винаходу та їх похідні можна одержати застосовуючи способи, описані в Схемах та/або в прикладах та способах приготування, наведених нижче, шляхом заміщення не міченого ізоотопом реагенту готовим ізоотопоміченим реагентом.

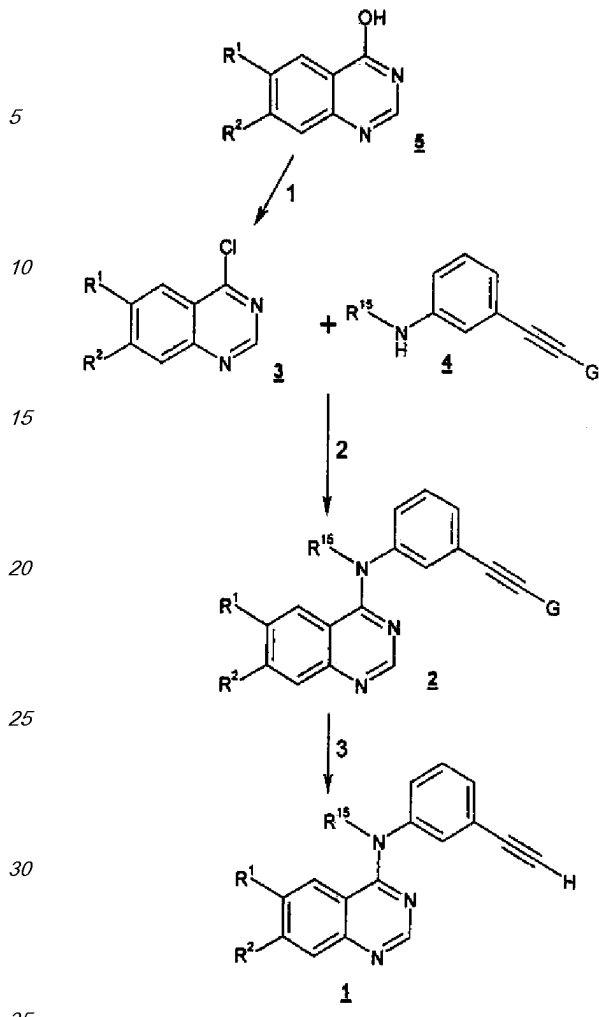
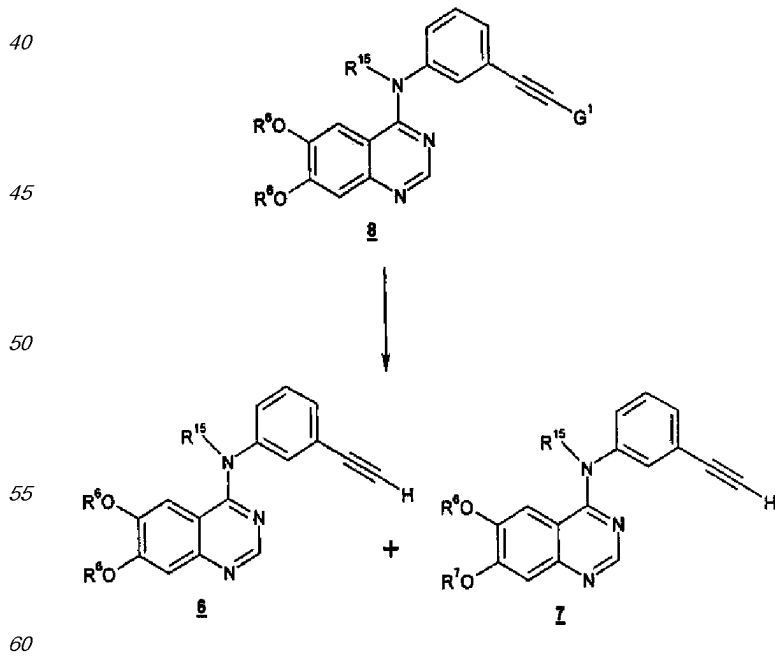
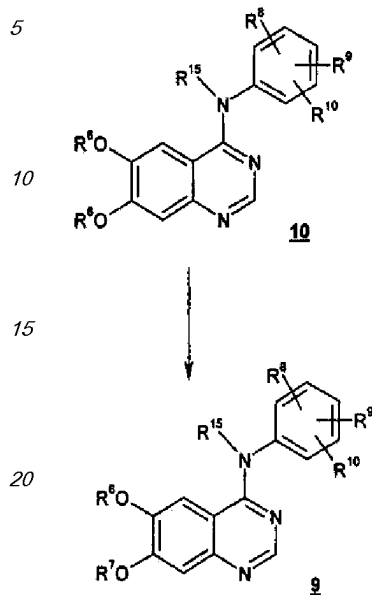


Схема 2



65

Схема 3



Способи даного винаходу можна описати застосовуючи наведені вище Схеми 1-3. Описані нижче реакції проводяться при атмосферному тиску і кімнатній температурі (20-25°C) або при інших специфічних умовах. Далі, без додаткових пояснень, R¹-R¹⁰, R¹⁵ G та G¹ є такими як вони описані вище.

В Схемі 1, сполуки формули 1 можна одержати шляхом обробки вихідної сполуки формули 5, яку одержують добре відомими фахівцям способами, тіонілхлоридом в безводному дихлорметані при температурі кипіння (біля 38-42°C при атмосферному тиску) до одержання сполуки формули 3. Сполуку формули 2 можна одержати обробкою сполуки формули 3 сполукою формули 4 в органічному розчиннику, такому як ДМФ, ДМСО, ТГФ, MeCN, або в суміші двох чи більше розчинників, перевага віддається MeCN, при температурі від 50°C до кипіння, краще при температурі кипіння. Вищезгадані акроніми є такими як вони визначені в короткому описі винаходу, зазначеному вище. Сполуку формули 1 можна одержати шляхом обробки сполуки формули 2 гідроксидом лужного металу або лужноземельного металу в розчиннику, який містить C₁-C₁₀ алкіл що заміщується принаймні однією гідроксигрупою де G є -C(OH)R³R⁴, або фторидом тетра(C₁-C₆ алкіл)амонію в апротонному розчиннику, де G є -SiR³R⁴R⁵. Де G є -C(OH)R³R⁴, краще щоб розчинником був вторинний спирт, такий як бутан-2-ол або ізопропанол, вищезгаданий гідроксид лужного металу або лужноземельного металу можуть бути вибрані з поміж гідроксиду натрію, гідроксиду літію, гідроксиду цезію, гідроксиду кальцію, гідроксиду магнію та гідроксиду калію, найбільша перевага віддається гідроксиду натрію, а реакція бажано, щоб протікала при температурі від 100°C до 150°C. У випадку, коли G є -SiR³R⁴R⁵, краще щоб сполукою фториду тетра(C₁-C₆ алкіл)амонію був фторид тетра(н-бутил)амонію, апротонний розчинник може бути вибраний з поміж тетрагідрофурану (ТГФ), діетилового етеру, диметоксиетану (ДМЕ), толуолу, дихлорометану, хлороформу, та суміші двох або більше з вищезгаданих розчинників, найбільша перевага віддається ТГФ, а реакція бажано щоб протікала при температурі від кімнатної до 70°C. Протиракові сполуки формули 1 можуть бути перетворені у фармацевтично прийнятні солі, як це описується нижче.

В Схемі 2, протиракові сполуки формул 6 та 7 можна одержати шляхом обробки проміжних сполук формули 8 первинним або вторинним спиртом формули R⁷-OH, де R⁷ є таким як визначено вище, в присутності гідроксиду лужного металу або лужноземельного металу, такого як гідроксид натрію, гідроксид літію, гідроксид цезію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію та гідроксид калію, найбільша перевага віддається гідроксиду натрію, при температурі від 100°C до 150°C. Використання вторинних спиртів формули R⁷-OH буде мінімізувати перетворення в асиметричний аналог формули 7, в той час як застосування первинного спирту формул R⁷-OH підвищить відносну концентрацію асиметричного аналогу формули 7. Таким чином, в залежності від того який потрібен аналог, застосовують вторинний або первинний спирт. Сполуки формул 6 та 7 можна розділити різними способами, такими як хроматографія, які добре відомі фахівцям. Сполуки формул 6 та 7 можуть бути перетворені у фармацевтично прийнятні солі, як це описується нижче.

В Схемі 3, сполуки формули 9 можна одержати шляхом обробки сполук формули 10 первинним або вторинним спиртом формули R⁷-OH, як це описувалось вище щодо Схеми 2. Оскільки метою реакції Схеми 3 є одержання асиметричного аналога, то перевага віддається застосуванню первинного спирту формули R⁷-OH. Сполуки формули 9 можуть бути перетворені у фармацевтично прийнятні солі, як це описується нижче.

Деякі сполуки, які одержують у відповідності з даним винаходом, про що говорилось вище, можуть мати асиметричні атоми вуглецю. Сполуки, що мають ізомери в одному або більше центрах, існуватимуть як діастереомерні суміші, які можуть бути розділені на окремі діастереомери на основі їх фізико-хімічних відмінностей, добре відомими фахівцям способами, таким як хроматографія або фракційна кристалізація. Всі подібні ізомери включаючи суміші діастереомерів, вважаються складовою частиною винаходу.

Сполуки, які розглядались вище і які мають основну природу, можуть утворювати велику кількість солей з різноманітними неорганічними і органічними кислотами. Хоча такі солі мають бути фармацевтично прийнятними для вживання ссавцями, однак на практиці часто буває необхідним спочатку виділити сполуку даного винаходу з реакційної суміші як фармацевтично не прийнятну сіль, а потім перетворити її у вільну основу, обробивши лужним реагентом, а потім перетворити вільну основу у фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль. Утворені кислотно-адитивні солі основних сполук даного винаходу легко приготувати обробивши основну сполуку еквівалентною кількістю вибраної неорганічної або органічної кислоти в середовищі водного розчинника або в придатному органічному розчиннику, такому, як метанол або етанол. Після обережного випарювання розчинника утворюється тверда сіль. Вищезгадана сіль може бути також осаджена з розчину вільної основи в органічному розчиннику, якщо додати до розчину відповідну неорганічну або органічну кислоту.

Сполуки, які розглядаються вище, і які мають кислотну природу можуть утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Прикладами таких солей можуть бути солі лужних та лужноземельних металів і особливо солі натрію та калію. Такі солі одержують звичайним способом. Хімічні основи, які застосовуються як реагенти для приготування фармацевтично прийнятних основних солей даного винаходу є ті, що утворюють нетоксичні основні солі з кислотними сполуками даного винаходу. Такі нетоксичні основні солі включають похідні від таких фармацевтично прийнятних катіонів як натрій, калій, кальцій та магній. Такі солі легко приготувати обробивши відповідні кислотні сполуки водним розчином, що містить алкоксид лужного металу або гідроксид металу, а потім випарити одержаний розчин, бажано при низькому тиску. Альтернативно, їх можна одержати змішавши нижчоспиртовий розчин кислотної сполуки з алкоксидом лужного металу або гідроксидом металу і випарити отриманий розчин. В будь-якому випадку бажано застосовувати стехіометричні кількості реагентів, для того щоб забезпечити завершення реакції та максимальний вихід кінцевого продукту.

Приклади, наведені нижче конкретизують способи та проміжні сполуки даного винаходу, хоча робота не обмежується тільки ними.

Приклад 1 Одержання 3-Г(триметилсиліл)етиніл1нітробензолу

Суміш 1-бромо-нітробензолу (10,0г, 49,45ммоль) з триметилсилацетиленом (8,4мл, 59,34ммоль) обробляли триетиламіном (33мл), після чого утворювалась невелика кількість осаду. Одержану суміш обробляли дихлорбіс(трифенілфонсфон)паладієм II (7мг, 0,01) та йодидом міді (I) (8,5мг, 0,04ммоль) і нагрівали при температурі 80-85° на масляній бані протягом 4 годин. Одержану яскраво-жовту суміш охолоджували до кімнатної температури, і потім вилучали тверду речовину шляхом фільтрації за допомогою триетиламіну (33мл). Прозорий жовтий розчин концентрували шляхом випарювання і висушування in vacuo при кімнатній температурі півдоби, одержуючи кінцевий продукт (11,11г, 102%) у вигляді темно коричневого масла. ГХ/маспектроскопія показала, що кінцева сполука була 100% чистою m/e 219(M+H)⁺.

Приклад 2 Одержання 3-[(триметилсиліл)етиніл]аміну

Суміш нітросполуки 3-[(триметилсиліл)етиніл]нітробензолу одержаної вищеописаним способом (0,86г, 3,92ммоль) в 2-пропанолі (30мл), дегазували воднем і обробляли 5% платиною на оксиді алюмінію (263мг). Суміш збовтували у атмосфері водню (30псі) в шейкері Парра протягом 22 годин. Реакційну суміш фільтрували через тонкий шар Celite™, концентрували шляхом випарювання, після чого утворювалось масло, яке висушували in vacuo півдоби і утворювався кінцевий продукт (692мг, 93%) у вигляді коричневого масла.

δ_H (300МГц; CDCl₃) 0,24 (9H, с), 3,56 (2H, шс), 6,62 (1H, ддд, J=1,0, 2,3 & 8,0), 6,78 (1H, т, J=2,2), 6,87 (1H, дт, J=7,7 & 1,2), 7,07 (1H, т, J=7,8); δ_C (75,5МГц; CDCl₃) 93,4,105,4, 115,6,118,2, 122,4, 123,8,129,2, 146,2; m/e 190 (M+H)⁺.

Приклад 3

Одержання моногідрохлориду 6,7-біс(2-метоксиетокси)-N-[3-Г[(триметилсиліл)етиніл]феніл]-4-хіназолінаміну 4-хлор-6,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін (942мг, 3,01ммоль) обробляли розчином аніліну (645мг, 3,41ммоль) в 2-пропанолі (14мл) і суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 2,5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували 1 годину. Тверду речовину вилучали шляхом фільтрації, промивали 2-пропанолом (5мл) і висушували in vacuo півдоби, одержуючи кінцевий продукт (1,33г, 88%) у вигляді білої твердої речовини.

δ_H (400МГц; CDCl₃) 0,21 (9H, с), 3,38 (3H, с), 3,41 (3H, с), 3,72 (2H, м), 3,77 (2H, м), 4,10 (2H, с), 7,20 (1H, т, J=7,8), 7,23-7,28 (2H, м), 7,75 (1H, д, J=7,8), 7,88 (1H, с), 8,20 (1H, с), 8,42 (1H, с); m/e 466(M+H)⁺

Приклад 4

Одержання моногідрохлориду N-(3-етинілфеніл)-6,7- біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну Порошок силільної сполуки моногідрохлорид 6,7-біс(2-метоксиетокси)-N-[3-[(триметилсиліл)етиніл]феніл]-4-хіназолінаміну, одержаний вище (1,22г, 2,43ммоль) в тетрагідрофурані (6,1мл) обробляли 1М розчином фториду тетра-н-бутиламонію в тетрагідрофурані (2,6мл, 2,55ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До розчину добавляли 2-пропанол (12,2мл) і концентрували випарюванням. Масло в 2-пропанолі (20мл) обробляли концентрованою соляною кислотою (0,2мл), після чого з'явився осад. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Тверду речовину вилучали шляхом фільтрації, промивали 2-пропанолом (2мл) і висушували in vacuo одержуючи кінцевий продукт (747мг, 72%) у вигляді білої твердої речовини (точка плавлення 226-229°С).

δ_H (300МГц; d₆-DMCO) 3,36 (6H, с), 3,77-3,80 (4H, м), 4,30 (1H, с), 7,39 (1H, с), 7,41 (1H, д, J=7,8), 7,50 (1H, т, J=7,9), 7,79 (1H, д, J=8,1), 7,88 (1H, с), 8,40 (1H, с), 8,86 (1H, с), 11,48 (1H, шс); δ_C (100МГц; d₆-DMCO) 58,4, 58,5, 68,7, 69,2, 69,7, 67,0, 81,3, 83,0, 100,3, 105,2, 107,2, 121,9, 125,4, 127,6, 128,9, 129,2,

135,2, 137,7, 148,3, 149,2, 155,4, 158,0; m/e 394 (M+H)⁺

Приклад 5

Одержання

моногідрохлориду

4-[3-[[6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолініл]аміно]феніл]-2-метил-3-бутин-2-олу

4-хлор-6,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін (15г, 48ммоль), 4-(3-амінофеніл)-2-метил-3-бутин-2-ол (9,2г, 52,8ммоль) та ацетонітрил (225мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 5 годин. Суміш охолоджували до 5-10°C та перемішували 1 годину, Тверду речовину вилучали шляхом фільтрації, промивали ацетонітрилом (15мл) і півдоби висушували in vacuo одержуючи кінцевий продукт (23,4г, 100%) у вигляді білої твердої речовини.

δ_H (300МГц; d_6 -ОДМСО) 1,44 (6H, c), 3,31-3,32 (6H, m), 3,69-3,75 (4H, m), 4,24-4,30 (2H, m), 4,35-4,37 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,39 (2H, m), 7,72-7,74 (2H, m), 8,47 (1H, c), 8,79 (1H, c), 11,64 (1H, c); m/e 452 (M+H)⁺

Приклад 6

Одержання 4-[3-[[6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолініл]аміно]феніл]-2-метил-3-бутин-2-олу

Моногідрохлорид 4-[3-[[6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолініл]аміно]феніл]-2-метил-3-бутин-2-олу,

одержаний вищезгаданим способом (19,0г, 39,7ммоль), воду (95мл) та етилацетат (380мл) перемішували при кімнатній температурі до утворення суміші. рН суміші доводився до рН 10-12 за допомогою 50% водного розчину гідроксиду натрію, для того щоб утворилось два прозорі шари. Органічний шар відділяли від водного і концентрували у вакуумі до обсягу -190мл. Після грануляції на льодяній ванні утворювалися кристали необхідного продукту, потім їх промивали і висушували до одержання продукту. (15,13г, 86%)

δ_H (400МГц; $CDCl_3$) 1,56 (6H, c), 3,35 (3H, c), 3,37 (3H, c), 3,7-3,71 (4H, m), 4,13-4,19 (4H, m), 7,0 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,3 (1H, m), 7,6 (2H, m), 8,55 (1H, c); m/e 452 (M+H)⁺

Приклад 7

Одержання моногідрохлориду N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну

Моногідрохлорид 4-[3-[[6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолініл]аміно]феніл]-2-метил-3-бутин-2-олу,

одержаний вищезгаданим способом (32,34г, 66,3ммоль), воду (300мл) та бутан-1-ол (600мл) перемішували при кімнатній температурі для утворення суміші. рН суміші доводили до рН 10-12 за допомогою 50% водного розчину гідроксиду натрію, одержуючи два прозорих шари. Органічний шар відділяли від водного і концентрували при атмосферному тиску, так що вода азеотропно вилучалася з розчину бутан-1-олу. Кінцевий об'єм розчину бутан-1-олу становив ~300мл. До азеотропно висушеного розчину бутан-1-олу додавали твердий безводний гідроксид натрію (0,13г 3,3ммоль) і одержану суміш нагрівали при температурі кипіння при 115-120°C протягом 24 годин.

Бутан-1-ол (150мл) вилучали шляхом дистиляції, а концентровану реакційну суміш охолоджували до 15-25°C. До охолодженого концентрату додали концентровану соляну кислоту (6,1мл) і бутан-1-ол (60мл), потім суміш півдоби гранулювали при 20-25°C до закріплення кристалізації. Кристали продукту відділяли фільтрацією і висушували у вакуумі при температурі 45-50°C для видалення бутан-1-олу. Вихід кінцевого продукту (21,0г, 73,7%). Чистота по ВЕРХ (Високоєфективна Рідинна Хроматографія) 96,5%

Приклад 8

Одержання солі метансульфонової кислоти N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну

Моногідрохлорид 4-[3-[[6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолініл]аміно]феніл]-2-метил-3-бутин-2-олу,

одержаний вищезгаданим способом (32,34г, 66,3ммоль), воду (300мл) та бутан-1-ол (600мл) перемішували при кімнатній температурі до утворення суміші. рН суміші доводили до рН 10-12 за допомогою 50% водного розчину гідроксиду натрію, одержуючи два прозорих шари. Органічний шар відділяли від водного і концентрували при атмосферному тиску, так що вода азеотропно вилучалася з розчину бутан-1-олу. Кінцевий об'єм розчину бутан-1-олу становив ~300мл. До азеотропно висушеного розчину бутан-1-олу додавали твердий безводний гідроксид натрію (0,13г 3,3ммоль) і одержану суміш нагрівали при 115-120°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до 15-25°C, додавали метансульфонову кислоту (4,6мл) і суміш півдоби кристалізували. Кристали продукту відділяли фільтрацією, промивали бутан-1-олом (25мл) і висушували в вакуумі при 45-50°C до видалення бутан-1-олу. Вихід (29,16г, 90%). Чистота по ВЕРХ 96,7%

Приклад 9

Одержання моногідрохлориду N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну

Моногідрохлорид 4-[3-[[6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолініл]аміно]феніл]-2-метил-3-бутин-2-олу,

одержаний вищезгаданим способом (20,0г, 44,3ммоль), безводний твердий гідроксид натрію (0,09г, 2,2ммоль) та бутан-2-ол (400мл) перемішували і нагрівали при 100-102°C протягом 36 годин. Реакційну суміш охолоджували до 15-25°C і до неї додавали концентровану соляну кислоту (4,1мл). Одержана суміш півдоби гранулювали при 20-25°C для закріплення кристалізації. Кристали продукту відділяли шляхом фільтрації, промивали бутан-2-олом (25мл) і висушували у вакуумі при 45-50°C до видалення бутан-2-олу. Вихід продукту (17,7г, 93%) Чистота за ВЕРХ 99,1%

Приклад 10

Одержання моногідрохлориду N(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну

4-[3-[[6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолініл]аміно]феніл]-2-метил-3-бутин-2-ол, одержаний вищезгаданим способом (20,0г, 44,3ммоль), безводний твердий гідроксид натрію (260мг, 6,5ммоль) та пропан-2-ол (200мл) перемішували і нагрівали в автоклаві при 135-140°C протягом 23 годин. Реакційну суміш охолоджували до 60-65°C і до неї додавали концентровану соляну кислоту (4,8мл). Одержану суміш півдоби гранулювали при 20-25°C для закріплення кристалізації. Суміш обробляли водою (10мл), перемішували при 58-60°C протягом 21 години, охолоджували до 15-20°C гранулювали 2 години. Кристали продукту відділялись фільтрацією, промивали пропан-2-олом (2x30мл) і висушували у вакуумі при 45-50°C до видалення пропан-2-олу. Вихід (17,6г,

92%).

Приклад 11

Одержання моногідрохлориду N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну

4-[3-[[6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолініл]аміно]феніл]-2-метил-3-бутин-2-ол, одержаний вищезгаданим способом (5,0г, 11ммоль), безводний твердий гідроксид натрію (44мг, 11ммоль) та 2-метоксиетанол (50мл) перемішували і нагрівали при температурі кипіння протягом 47 годин. Реакційну суміш охолоджували до 20-25°C і до неї додавали концентровану соляну кислоту (1,1мл). Одержану суміш гранулювали 1 годину при 20-25°C для стабілізації кристалізації. Кристали продукту відділяли фільтрацією, промивали 2-метоксиетанолом (10мл) і висушували у вакуумі при 45-50°C до видалення 2-метоксиетанолу. Вихід продукту (3,73г, 78%).

Приклад 12

Одержання солі метасульфенової кислоти N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну

4-[3-[[6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолініл]аміно]феніл]-2-метил-3-бутин-2-ол, одержаний вищезгаданим способом (20,0г, 44,3ммоль), безводний твердий гідроксид натрію (0,09г, 2,2ммоль) та бутан-2-ол (400мл) перемішували і нагрівали при температурі кипіння 100-102°C протягом 36 годин. Реакційну суміш охолоджували до 15-25°C і до неї додавали метаносульфенову кислоту (5,1г, 53,2ммоль). Одержану суміш піддали гранулюванню при 20-25°C для стабілізації кристалізації. Кристали продукту відділяли фільтрацією, промивали бутан-2-олом (25мл) і висушували у вакуумі при 45-50°C до видалення бутан-2-олу. Вихід продукту (19,45г, 90%). Чистота за ВЕРХ 98,5%.

Приклад 13

Одержання N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну

4-хлор-6,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолінамін (50г, 160ммоль), 3-етиланілін (21,34г, 176ммоль) та пропан-2-ол (500мл) нагрівали при 78-82°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували до 5-10°C перемішували 1 годину. Тверду речовину відокремлювали фільтрацією і змішували з водою (200мл) та етилацетатом (500мл). Суміш доводили до рН 10-12 за допомогою 50% водного гідроксиду натрію для утворення прозорих шарів. Органічний шар відділяли і промивали водою (200мл), сольовим розчином (200мл) і висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до утворення масла. Маслу давали загуснути і висушували у вакуумі при 20-25°C одержуючи кінцевий продукт (57,2г, 90%) у вигляді білої твердої речовини, Тпл. 72-74°C;

δ_H (300МГц; $CDCl_3$) 1,16 (3H, T, J=7,6), 2,58 (2H, k, J=7,6), 3,32 (3H, c), 3,34 (3H, c), 2,01-2,47 (2H, m), 2,08-2,54 (2H, m), 4,07-4,12 (4H, m), 6,91 (1H, d, J=7,6), 7,11 (1H, c), 7,21 (1H, t, J=7,8), 7,35 (1H, c), 7,42 (1H, c), 7,48 (1H, d, J=8,0), 8,13 (1H, шс), 8,58 (1H, c), δ_C (75,5МГц; $CDCl_3$) 15,4, 28,8, 29,1, 68,2, 68,9, 70,4, 70,8, 103,0, 108,3, 109,3, 119,7, 121,7, 123,9, 128,8, 138,6, 145,1, 147,0, 148,6, 153,6, 154,4, 156,9; v_{max} (KBr) cm^{-1} 3136 (C), 1624 (C), 1575 (C), 1535 (C), 1487 (C); m/z 398 (M+H)⁺ (Знайдено: C, 65,64; H, 6,96; N, 10,32. $C_{22}H_{27}N_3O_4 \cdot 0,25H_2O$ потрібно C, 65,73; H, 6,90; N, 10,45%).

Приклад 14

Одержання N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-7-бензилокси-4-хіназолінаміну

N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамін, одержаний вищезгаданим способом (4,0г, 10ммоль), безводний твердий гідроксид натрію (104мг, 2,6ммоль) та бензиловий спирт (20мл) нагрівали при 150-152°C протягом 23 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і очищали колоночною хроматографією на силікагелі, застосовуючи градієнтну систему етилацетат/гексан як елюентом, одержуючи білу тверду речовину, яку висушували у вакуумі при 45-50°C і одержували кінцевий продукт (2,52г, 58%), Тпл. 156-157°C.

δ_H (300МГц; $CDCl_3$) 1,17 (3H, T, J=7,6), 2,58 (2H, k, J=7,6), 3,33 (3H, c), 3,65-3,68 (2H, m), 4,07-4,11 (2H, m), 5,11 (2H, c), 6,93 (1H, d, J=7,7), 7,18-7,29 (5H, m), 7,35-7,42 (4H, m), 7,50 (1H, d, J=8,0), 8,20 (1H, шс), 8,61 (1H, c); δ_C (75,5МГц; $CDCl_3$) 14,2, 15,4, 28,8, 59,2, 69,2, 70,0, 70,8, 103,2, 109,1, 119,7, 121,7, 124,0, 127,3, 128,1, 128,8, 135,8, 138,6, 145,1, 147,0, 148,9, 153,7, 154,2, 156,9; v_{max} (KBr) cm^{-1} 1625, 1611, 1576; m/z 430 (M+H)⁺ (Знайдено: C, 71,42; H, 6,34; N, 9,48. $C_{26}H_{27}N_3O_3$ потрібно C, 72,70; H, 6,34; N, 9,78%).

Приклад 15

Одержання N-(3-етинілфеніл)-6-(2-метоксиетокси)-7-бутилокси-4-хіназолінаміну

N(3-Етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамін, одержаний вищезгаданим способом (4,0г, 10ммоль), безводний твердий гідроксид натрію (94мг, 2,36ммоль) та бутан-1-ол (20мл) нагрівали при температурі кипіння 12 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і очищали колоночною хроматографією на силікагелі застосовуючи градієнтну систему етилацетат/гексан як елюент, одержуючи білу тверду речовину, яку висушували у вакуумі при 45-50°C і одержували кінцевий продукт (2,57г, 65%), Тпл. 90-92°C.

δ_H (300МГц; $CDCl_3$) 0,93 (3H, T, J=7,4), 1,19 (3H, T, J=7,6), 1,45 (2H, секстет, J=7,5), 1,79 (2H, пентет, J=6,9), 3,39 (3H, c), 3,70-3,74 (2H, m), 4,00 (2H, t, J=6,6), 4,12-4,15 (2H, m), 6,94 (1H, d, J=7,8), 7,34 (1H, c), 7,44 (1H, c), 7,51 (1H, d, J=8,0), 7,95 (1H, шс), 8,60 (1H, c); δ_C (75,5МГц; $CDCl_3$) 13,8, 15,4, 19,2, 28,8, 30,8, 59,3, 68,7, 69,3, 70,9, 103,2, 108,9, 119,6, 121,6, 124,0, 128,9, 138,6, 145,2, 147,2, 148,8, 153,6, 154,9, 156,8; v_{max} (KBr) cm^{-1} 1618, 1576, 1519; m/z 396(M+H)⁺; (Знайдено: C, 70,90; H, 7,56; N, 10,66. $C_{23}H_{29}N_3O_3$ потрібно C, 69,85; H, 7,39; N, 10,63%).

Приклад 16

Одержання N-(4-метоксифеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну

4-хлор-6,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін (25г, 79,9ммоль), 4-анізидин (9,8г, 79,9ммоль) та пропан-2-ол (250мл) нагрівали при 78-82°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували до 5-10°C і перемішували 1 годину.

Тверду речовину відокремлювали фільтрацією і промивали пропан-2-олом (25мл). Відокремлену тверду речовину перекристалізували з суміші етанол/вода, півдоби висушували у вакуумній пічці при 40-45°C. Перекристалізовану тверду речовину змішували з водою (100мл) та етилацетатом (250мл). Суміш доводилась до рН 10-12 за допомогою 50% водного гідроксиду натрію для того, щоб утворилися прозорі шари. Органічний шар відділяли і промивали водою (100мл), сольовим розчином (200мл) і висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, після чого утворювалась біла тверда речовина, яку висушували у вакуумі при 45-50°C і одержували кінцевий продукт 20,86г, 65%, Тпл. 186-187°C.

δ_H (300МГц; $CDCl_3$) 3,31 (3H, c), 3,35 (3H, c), 3,62-3,65 (2H, м), 3,70-3,72 (2H, м), 3,74 (3H, c), 4,04-4,11 (4H, м), 6,83 (2H, д, J=9,0), 7,09 (1H, c), 7,33 (1H, c), 7,46 (2H, д, J=9,0), 8,12 (1H, шс), 1H, c); δ_C (75,5МГц; $CDCl_3$) 55,4, 59,2, 68,2, 69,0, 70,4, 70,8, 103,1, 108,3, 109,1, 114,2, 124,7, 131,4, 146,8, 148,6, 153,7, 154,3, 156,7, 157,3; v_{max} (KBr) cm^{-1} 1619, 1590, 1582, 1511; m/z 400 (M+H)⁺; (Знайдено: C, 63,30; H, 6,37; N, 10,47. $C_{21}H_{25}N_3O_5$ потрібно C, 63,42; H, 6,31; N, 10,52%).

Приклад 17

Одержання N-(4-метоксифеніл)-6-(2-метоксиетокси)-7-бензилокси-4-хіназолінаміну

N-(4-метоксифеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамін, одержаний вищезгаданим способом (2,0г, 4,6ммоль), безводний твердий гідроксид натрію (104мг, 2,6ммоль) та бензиловий спирт (20мл) нагрівали при 145-150°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і очищали колоночною хроматографією на силікагелі застосовуючи градієнтну систему етилацетат/гексан як елюент, утворювалась біла тверда речовина, яку висушували у вакуумі при 45-50°C і одержували кінцевий продукт (0,915 г, 42%), Тпл. 208-209°C.

δ_H (300МГц; $CDCl_3$) 3,34 (3H, c), 3,91 (3H, T, J=4,2), 3,74 (3H, c), 4,10 (2H, шс), 5,13 (2H, шс), 6,83 (2H, д, J=8,9), 7,20-7,30 (5H, м), 7,36-7,38 (3H, м), 7,47 (2H, д, J=8,9), 8,10 (1H, шс), 8,54 (1H, c), δ_C (75,5МГц; $CDCl_3$) 55,5, 59,3, 69,2, 70,7, 70,9, 103,3, 109,0, 109,1, 114,2, 124,6, 127,3, 128,1, 128,5, 131,3, 135,8, 146,8, 148,8, 153,7, 154,2, 154,2, 156,8, 157,2; v_{max} (KBr) cm^{-1} 1619, 1580, 1511; m/z 432 (M+H)⁺; (Знайдено: C, 69,48; H, 5,85; N, 9,68. $C_{25}H_{25}N_3O_4$ потрібно C, 69,59; H, 5,85; N, 9,74%).

Приклад 18

Одержання N-феніл-N-метил-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінаміну

4-хлор-6,7-біс(2-етоксиметокси)хіназолін (10г, 31,97ммоль), 4-метиланілін (3,5мл, 31,97ммоль) та ацетонітрил (100мл) нагрівали при 78-82°C протягом 24 годин. Суміш охолоджували до 5-10°C і перемішували півгодини. Тверду речовину відокремлювали фільтрацією і висушували протягом 5 годин у вакуумній пічці при 50-55°C. Потім тверду речовину змішували з водою (50мл) та етилацетатом (200мл). Суміш доводили до рН 10-12 за допомогою 50% водного гідроксиду натрію для того, щоб утворилися прозорі шари. Органічний шар відділяли і промивали водою (50мл), сольовим розчином (50мл) і висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, після чого утворювалась біла тверда речовина, яку висушували у вакуумі при 50-55°C і одержували кінцевий продукт 8,55г, 70% Тпл. 109-111°C.

δ_H (300МГц; $CDCl_3$) 3,33 (3H, c), 3,39 (3H, c), 3,42-3,45 (2H, м), 3,48-3,51 (2H, м), 3,58 (3H, c), 3,74-3,78 (2H, м), 4,16-4,20 (2H, м), 6,33 (1H, c), 7,11-7,20 (4H, м), 7,83 (2H, т, J=7,8), 8,68 (1H, c); δ_C (75,5МГц; $CDCl_3$) 42,0, 59,2, 59,3, 67,6, 68,2, 70,3, 70,4, 106,5, 107,9, 110,9, 125,8, 126,0, 129,9, 147,0, 148,4, 148,7, 153,0, 153,4, 160,4; v_{max} (KBr) cm^{-1} 1615, 1571, 1497; m/z 384 (M+H)⁺; (Знайдено: C, 65,85; H, 6,52; N, 11,01. $C_{21}H_{25}N_3O_4$ потрібно C, 65,78; H, 6,57; N, 20,96%).

Приклад 19

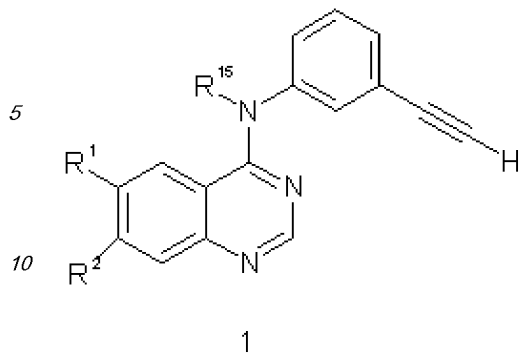
Одержання N-феніл-метил-6-(2-метоксиетокси)-7-бутилокси-4-хіназолінаміну

N-метил-N-феніл-6,7-біс(2-метоксиетокси)-4-хіназолінамін, одержаний вищезгаданим способом (1,0г, 2,61ммоль), безводний твердий гідроксид натрію (97,5мг, 2,43ммоль) та бутан-1-ол (20мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і очищали колоночною хроматографією на силікагелі, застосовуючи градієнтну систему етилацетат/гексан як елюент, утворювалась біла тверда речовина, яку висушували у вакуумі при 45-50°C і одержували кінцевий продукт (517мг, 52%), Тпл. 62-63°C.

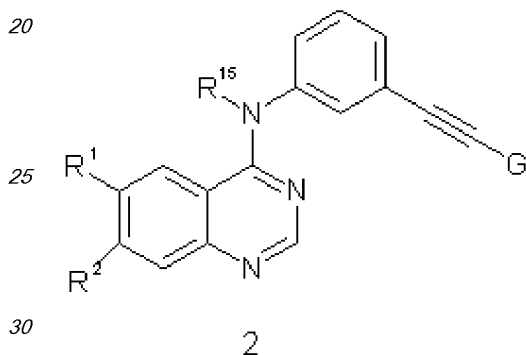
δ_H (300МГц; $CDCl_3$) 0,93 (3H, T, J=7,4), 1,45 (2H, секстет, J=7,4), 1,80 (2H, пентет, J=6,7), 3,35 (3H, c), 3,44-3,52 (4H, м), 3,59 (3H, c), 4,05 (2H, T, J=6,7), 6,34 (1H, c), 7,12-7,21 (4H, м), 7,34 (2H, т, J=7,7), 8,69 (1H, c); δ_C (75,5МГц; $CDCl_3$) 13,8, 19,2, 30,7, 42,0, 59,2, 67,8, 68,6, 70,4, 106,5, 107,7, 110,6, 125,8, 125,9, 129,9, 147,0, 148,6, 153,0, 153,8, 160,4; v_{max} (KBr) cm^{-1} 1616, 1572, 1543; m/z 382 (M+H)⁺; (Знайдено: C, 69,39; H, 7,38; N, 10,86. $C_{22}H_{27}N_3O_3$ потрібно C, 69,27; H, 7,38; N, 11,02%).

Формула винаходу

1. Спосіб одержання сполуки формули 1



15 або фармацевтично прийнятної солі або сольвату згаданої сполуки, де
 R¹ та R² кожний, незалежно, вибирають з C₁-C₁₀ алкілу та C₁-C₁₀ алкокси, де згадані алкіл та алкокси,
 необов'язково, заміщені до 2 замісників, які незалежно вибирають з гідрокси та C₁-C₆ алкокси;
 R¹⁵ є H, C₁-C₁₀ алкілом або -(CH₂)_q(C₆-C₁₀ арил), де q є цілим числом від 0 до 4;
 який включає обробку сполуки формули 2,



35 в якій R¹⁵, R¹ та R² є такими, як було визначено вище, а G є блокувальною групою, що вибирають з
 -C(OH)R³R⁴ та -SiR³R⁴R⁵;

R³, R⁴ та R⁵ кожний є, незалежно, C₁-C₆ алкілом;

40 або (а) гідроксидом лужного металу або лужноземельного металу в розчиннику, що містить
 гідроксизаміщений C₁-C₁₀ алкіл, коли G є -C(OH)R³R⁴, або (б) фторидом тетра(C₁-C₆ алкіл)амонію в
 апротонному розчиннику, коли G є -SiR³R⁴R⁵.

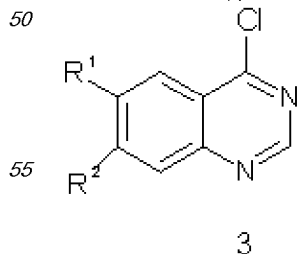
2. Спосіб згідно з пунктом 1, коли G є -C(OH)R³R⁴, згаданим розчинником є вторинний спирт, а згаданий
 45 гідроксид лужного металу або лужноземельного металу вибирають з гідроксиду натрію, гідроксиду літію,
 гідроксиду цезію, гідроксиду кальцію, гідроксиду магнію та гідроксиду калію.

3. Спосіб згідно з пунктом 2, в якому згаданим розчинником є бутан-2-ол або ізопропанол, або суміш двох
 розчинників, а згаданим гідроксидом лужного металу або лужноземельного металу є гідроксид натрію.

4. Спосіб згідно з пунктом 1, коли G є -SiR³R⁴R⁵, вищезгаданим фторидом тетра(C₁-C₆ алкіл)амонію є
 45 фторид тетра(н-бутил)амонію, і апротонний розчинник вибирають з тетрагідрофурану, діетилового етеру,
 диметоксітану, толуолу, дихлорометану, хлороформу та суміші двох або більшої кількості вищезгаданих
 розчинників.

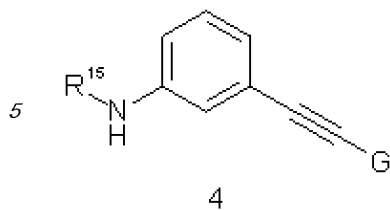
5. Спосіб згідно з пунктом 1, де R¹ і R² є 2-метоксіетокси і R¹⁵ є H.

6. Спосіб згідно з пунктом 1, де згадану сполуку формули 2 одержують обробкою сполуки формули 3



60 в якій R¹ та R² є такими, як було визначено в пункті 1, сполукою формули 4,

65

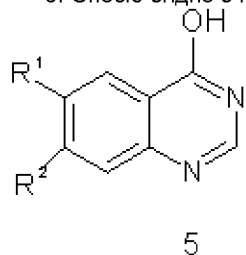


в якій G та R¹⁵ є такими, як було визначено в пункті 1.

7. Спосіб згідно з пунктом 6, де сполуку формули 3 обробляють сполукою формули 4 в органічному розчиннику, який вибирають з диметилформаміду, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану, ацетонітрилу та суміші двох або більшої кількості вищезгаданих розчинників.

8. Спосіб згідно з пунктом 7, де згаданим розчинником є ацетонітрил, R¹ і R² є 2-метоксіетокси і R¹⁵ є Н.

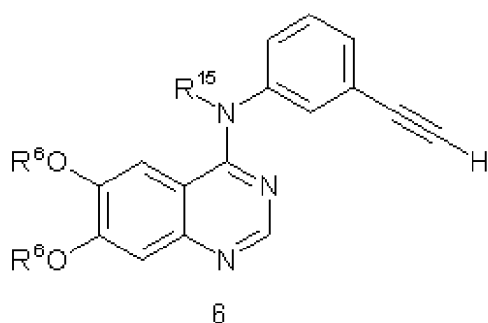
9. Спосіб згідно з пунктом 6, де сполуку формули 3 одержують обробкою сполуки формули 5



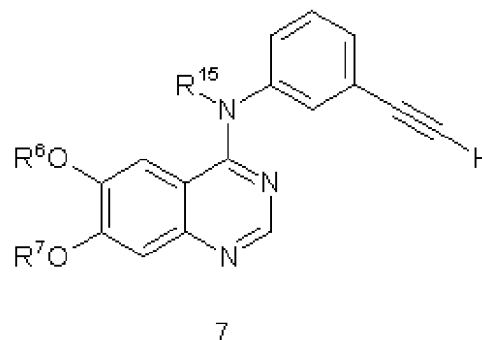
тіонілхлоридом в безводному дихлорометані.

10. Спосіб згідно з пунктом 9, де R¹ і R² обидва є 2-метоксіетокси.

11. Спосіб одержання сполуки формули 6 або 7



або



або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, в якій

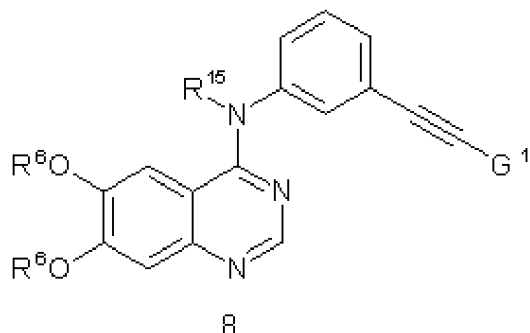
R⁶ є C₁-C₁₀ алкілом або -(CH₂)_mO(CH₂)_nCH₃;

R⁷ є C₁-C₁₀ алкілом або -(C₁-C₆ алкіл)(C₆-C₁₀ арил), де вищезгадані R⁷ -групи, необов'язково, заміщені від 1 до 3 замісниками, що незалежно вибирають з галогену, нітро, трифторметилу, трифторметокси, (C₁-C₆ алкіл)сульфонілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, C₆-C₁₀ арилокси та C₆-C₁₀ арилсульфонілу;

кожна m, незалежно, є цілим числом від 1 до 6, а n є цілим числом від 0 до 3;

R¹⁵ є Н, C₁-C₁₀ алкілом або -(CH₂)_q(C₆-C₁₀ арил), де q є цілим числом від 0 до 4;

який включає обробку сполуки формули 8



в якій R⁶ та R¹⁵ є такими, як вони визначені вище,

G¹ є -C(OH)R³R⁴, а R³ та R⁴ кожен, незалежно, є C₁-C₆ алкілом;

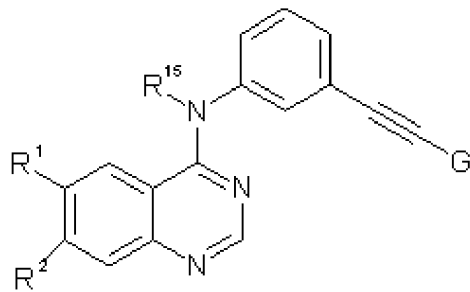
первинним або вторинним спиртом формули R⁷-OH, де R⁷ є C₁-C₁₀ алкілом або -(C₁-C₆ алкіл)(C₆-C₁₀ арил), а вищезгадані R⁷ -групи, необов'язково, заміщені від 1 до 3 замісниками, що незалежно вибирають з галогену, нітро, трифторметилу, трифторметокси, (C₁-C₆ алкіл)сульфонілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, C₆-C₁₀ арилокси та C₆-C₁₀ арилсульфонілу;

в присутності гідроксиду лужного металу або лужноземельного металу.

12. Спосіб згідно з пунктом 11, де згаданий гідроксид лужного металу або лужноземельного металу вибирають з гідроксиду натрію, гідроксиду літію, гідроксиду цезію, гідроксиду кальцію, гідроксиду магнію та гідроксиду калію.

13. Спосіб згідно з пунктом 12, де згаданим гідроксидом лужного металу або лужноземельного металу є гідроксид натрію, R^6 є 2-метоксіетокси і R^{15} є H, а згаданий спирт формули R^7 -ОН є вторинним спиртом.

14. Сполука формули 2



2

де кожний R^1 та R^2 незалежно вибирають з C_1 - C_{10} алкілу та C_1 - C_{10} алкокси, де згадані алкіл та алкокси, необов'язково, заміщені до 2 замісників, які незалежно вибирають з гідрокси та C_1 - C_6 алкокси;

G є блокувальною групою, що вибирають з $-C(OH)R^3R^4$ та $-SiR^3R^4R^5$;

R^3 , R^4 та R^5 є кожний, незалежно, C_1 - C_6 алкілом; і

R^{15} є H, C_1 - C_{10} алкілом або $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ арил), де q є цілим числом від 0 до 4.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 11, 15.11.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.