(19) **RU** (11) **2 164 224** (13) **C2**

(51) МПК[7] **C 07 D 239/88, 239/74, 239/94, 215/233, C 07 C 229/56, 237/30, A 61 K 31/517, 31/47, 31/235, 31/166, A 61 P 35/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: **97117169/04, 14.03.1996**

(24) Дата начала действия патента: **14.03.1996**

(30) Приоритет: **14.03.1995 GB 9505080.3**
23.03.1995 GB 9505858.2
28.12.1995 GB 9526593.0

(43) Дата публикации заявки: **27.10.1999**

(46) Дата публикации: **20.03.2001**

(56) Ссылки: EP 0497740 A1, 05.08.1992. EP 0239362 A2, 30.09.1987. EP 0209529 A1, 10.12.1986. RU 2025473 C1, 30.12.1994.

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **14.10.1997**

(86) Заявка PCT:
EP 96/01116 (14.03.1996)

(87) Публикация PCT:
WO 96/28430 (19.09.1996)

(98) Адрес для переписки:
101000, Москва, Малый Златоустинский пер., д.10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", Веселицкой И.А.

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель: **Нуссбаумер Петер (AT)**

(73) Патентообладатель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна

RU 2164224 C2

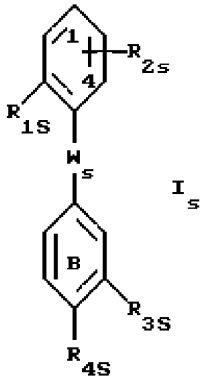
(54) ТРЕХЗАМЕЩЕННЫЕ ФЕНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57)

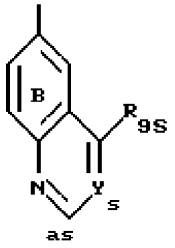
Описываются новые трехзамещенные фенильные производные формулы (Is), где R_{1s} представляет собой гидроксил, алкил, содержащий 1 - 4 атома углерода, или алкоксил, содержащий 1 - 4 атома углерода; R_{2s} представляет собой гидроксил или алкоксил, содержащий 1 - 4 атома углерода, и находящийся в 5- или 6-положении, причем R_{1s} и R_{2s} не являются одновременно гидроксилом; и а) W_s представляет собой $-CH_2CH_2-$; R_{3s} представляет собой группу формулы $-COR_{6s}$, где R_{6s} представляет собой алкил, содержащий 1 - 4 атома углерода, алкоксил, содержащий 1 - 4 атома углерода, или аминогруппу; R_{4s} представляет собой аминогруппу, алкиламиногруппу, содержащую 1 - 4 атома углерода, диалкиламиногруппу, каждая алкильная часть которой содержит независимо 1 - 4 атома углерода, алкилкарбониламиногруппу, алкильная часть которой содержит 1 - 4 атома углерода, или алкоксикарбониламиногруппу, алкоксильная часть которой содержит 1 - 4 атома углерода; или б) W_s представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2O-$ или $-CH=CH-$, причем атом азота или кислорода связан с кольцом B; R_{3s} и R_{4s} вместе с кольцом B образуют систему конденсированных колец формулы (as) и (bs), где символ ---- обозначает простую или двойную связь; R_{9s} представляет собой водород, алкилтиогруппу, содержащую 1 - 4 атома углерода, алкил, содержащий 1 - 4 атома углерода, амино-, диацетиламиногруппу, алкиламиногруппу, содержащую 1 - 4 атома углерода, гидроксил, алкоксил, содержащий 1 - 4 атома углерода, или меркаптогруппу; Y_s представляет собой N или CR_{11s}, где R_{11s} представляет собой водород или алкоксикарбонил, алкоксильная часть которого содержит 1 - 4 атома углерода, R_{10s} представляет собой водород,

RU 2164224 C2

алкил, содержащий 1 - 4 атома углерода, или диалкоксибензил, алкоксильные части которого независимо содержат 1 - 4 атома углерода; Z представляет собой O или S и V представляет собой NH, если символ --- обозначает простую связь, и N, если символ --- обозначает двойную связь; при условии, что, если R_{9s} представляет собой гидроксил или меркаптогруппу и Y_s представляет собой N, то соединения существуют предпочтительно в таутомерной форме формулы (Its), где R'_{9s} представляет собой O или S, в свободной форме или, если такие формы существуют, в форме соли. Соединения пригодны для лечения пролиферативных и/или воспалительных нарушений и рака. 2 с. и 2 з.п. ф-лы, 12 табл.

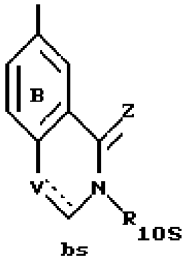


Is

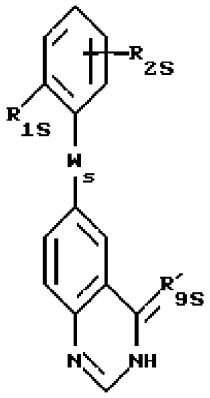


as

или



bs



Its

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

(19) **RU** (11) **2 164 224** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **C 07 D 239/88, 239/74, 239/94, 215/233, C 07 C 229/56, 237/30, A 61 K 31/517, 31/47, 31/235, 31/166, A 61 P 35/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **97117169/04, 14.03.1996**

(24) Effective date for property rights: **14.03.1996**

(30) Priority: **14.03.1995 GB 9505080.3**
23.03.1995 GB 9505858.2
28.12.1995 GB 9526593.0

(43) Application published: **27.10.1999**

(46) Date of publication: **20.03.2001**

(85) Commencement of national phase: **14.10.1997**

(86) PCT application:
EP 96/01116 (14.03.1996)

(87) PCT publication:
WO 96/28430 (19.09.1996)

(98) Mail address:
101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per., d.10, kv.15, "EVROMARKPAT", Veselitskoj I.A.

(71) Applicant:
NOVARTIS AG (CH)

(72) Inventor: **Nussbaumer Peter (AT)**

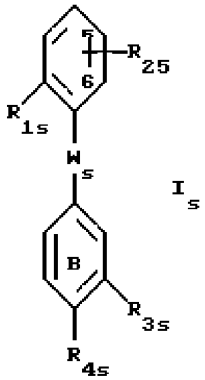
(73) Proprietor:
NOVARTIS AG (CH)

(74) Representative:
Veselitskaja Irina Aleksandrovna

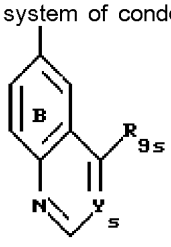
(54) TRISUBSTITUTED PHENYL DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy. SUBSTANCE: invention describes novel trisubstituted phenyl derivatives of the formula (1s) where



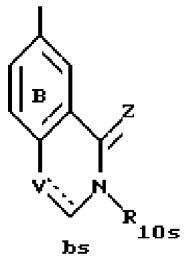
R_{1s} means hydroxyl, alkyl containing 1-4 carbon atoms or alkoxyl containing 1-4 carbon atoms; R_{2s} means hydroxyl or alkoxyl at 5- or 6-position and containing 1-4 carbon atoms being R_{1s} and R_{2s} are not hydroxyl simultaneously; and a) W_s means $-CH_2CH_2-$; R_{3s} means the group of the formula $-COR_{6s}$ where R_{6s} means alkyl containing 1-4 carbon atoms, alkoxyl containing 1-4 carbon atoms or amino-group; R_{4s} means amino-group, alkylamino-group containing 1-4 carbon atoms, dialkylamino-group where each alkyl moiety has independently 1-4 carbon atoms, alkylcarbonylamino-group where alkyl moiety has 1-4 carbon atoms or alkoxycarbonylamino-group where alkoxyl moiety has 1-4 carbon atoms; or b) W_s means $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2O-$ or $-CH=CH-$ being nitrogen or oxygen atom is bound with ring B; R_{3s} and R_{4s} in common with ring B form the system of condensed rings of the formula (as) and



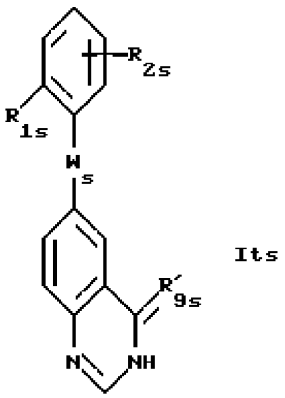
as

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

(bs)  where the formula

symbol _ _ _ _ means the ordinary or double bond; R_{9s} means hydrogen atom, alkylthio--group containing 1-4 carbon atoms, alkyl containing 1-4 carbon atoms, amino-, diacetylamino-, alkylamino-group containing 1-4 carbon atoms, hydroxyl, alkoxyl containing 1-4 carbon atoms or mercapto-group; $Y_{s/}$ means N or CR_{11s} where R_{11s} means hydrogen atom or alkoxycarbonyl where alkoxyl moiety has 1-4 carbon atoms; R_{10s} means hydrogen atom, alkyl containing 1-4 carbon atoms or dialkoxybenzyl where alkoxyl moieties have independently 1-4 carbon atoms; and Z means O or S and V means NH if symbol _ _ _ means ordinary bond and N if symbol _ _ _ means double bond under condition that if R_{9s} means hydroxyl or mercapto-group and Y_s means N then compounds exist in tautomeric form of

(Its)  where R'_{9s}

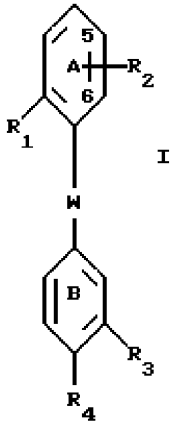
means O or S, in free form or as salt form if these forms are possible for existing. Compounds are useful for treatment of patients with proliferative and/or inflammatory disorders and cancer. EFFECT: new compounds indicated above, valuable medicinal properties. 4 cl, 52 ex

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

Настоящее изобретение относится к новым органическим соединениям, способам их получения, фармацевтическим составам, содержащим их и их применению в качестве фармацевтических препаратов, особенно для лечения пролиферативных и/или воспалительных нарушений и рака.

Более конкретно изобретение относится к соединениям формулы I



I

где R_1 и R_2 одинаковые или различные и представляют собой гидроксил, алкоксил, ацилоксил, алкил или ацил, причем R_2 находится в 5- или 6-положении, при условии, что R_1 и R_2 не являются одновременно гидроксилом или ацилоксилом, и

а) W представляет собой $-CH_2CH_2-$, R_3 представляет собой группу формулы

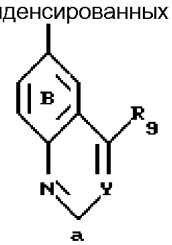


где R_6 представляет собой водород, алкил, алкоксил или аминогруппу, а X представляет собой кислород, гидроксиимино- или алкоксииминогруппу, R_4 представляет собой группу формулы



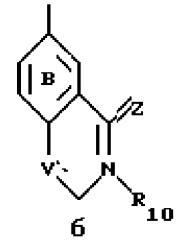
где R_7 и R_8 одинаковые или различные и представляют собой водород, алкил, ацил или алкоксикарбонил, или

б) W представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2O-$ или $-CH_2NR_5-$, при этом гетероатом связан с кольцом B и R_5 представляет собой водород, алкил или ацил, R_3 и R_4 образуют вместе с примыкающим кольцом B систему конденсированных колец формулы



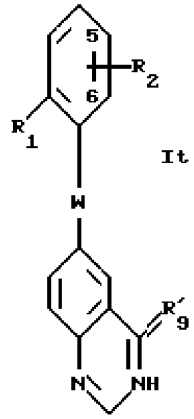
а

или



б

где символ — — — обозначает простую или двойную связь, R_9 представляет собой водород, алкилтиогруппу, алкил, алкоксикарбонил, ацил, амино-, ациламино-, диациламино-, алкиламино-, диалкиламино-, цианогруппу, гидроксил, алкоксил или меркапто-группу, Y представляет собой N или CR_{11}, R_{10} представляет собой водород, алкил, ацил или возможно замещенный фенилалкил, R_{11} представляет собой водород, алкоксикарбонил, цианогруппу или ацил, Z представляет собой O или S и V представляет собой NH, если символ — — — обозначает простую связь, и N, если символ — — — обозначает двойную связь, при условии, что, если R_9 представляет собой гидроксил или меркаптогруппу, и Y представляет собой N, то соединения существуют преимущественно в таутомерной форме формулы



It

где R'$_9$ представляет собой O или S, в свободной форме или, если такие формы существуют, в форме соли, кратко именуемые здесь как "соединения по изобретению".

Соединения по изобретению обладают интересной фармакологической, в особенности антипролиферативной, противовоспалительной и противоопухолевой активностью.

Алкил как таковой или как часть заместителя, такого как алкоксил, предпочтительно состоит из 1-4 атомов углерода, в частности является метилом или этилом. Ацил предпочтительно представляет собой остаток карбоновой кислоты, в частности алкил-, арилалкил- или арилкарбоновой кислоты, причем арил предпочтительно является фенилом, а алкиленовая часть ацила, включая карбонильную группу, предпочтительно состоит из 1-5 атомов углерода. Предпочтительная ацильная группировка является ацетилом.

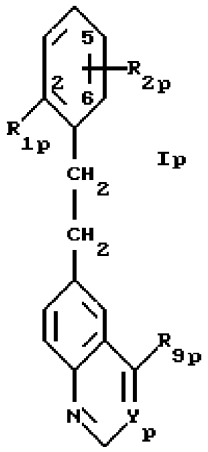
В предпочтительной группе соединений по изобретению R_1 и R_2 независимо являются

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

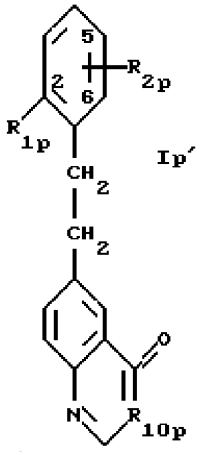
алкоксилом, состоящим из 1-5 атомов углерода, W представляет собой $-CH_2CH_2-$, а R_3 и R_4 представляют собой систему конденсированных колец, как указано выше.

Предпочтительной группой являются соединения формулы



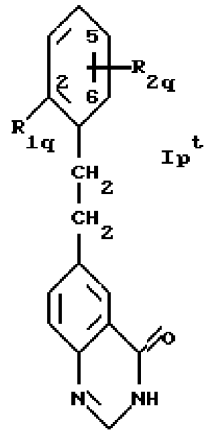
Ip

или



Ip'

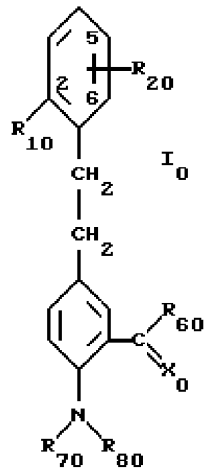
где R_{1p} и R_{2p} одинаковые или различные и представляют собой гидроксил, алкоксил, ацилоксил, алкил или ацил, причем R_{2p} находится в 5- или 6-положении, при условии, что R_{1p} и R_{2p} не являются одновременно гидроксилом или ацилоксилом, R_{9p} представляет собой водород, алкил, алкоксикарбонил, ацил, амино-, ациламино-, диациламино-, алкиламино-, диалкиламино-, цианогруппу, алкоксил или гидроксил, Y_p представляет собой N или CH и R_{10p} представляет собой водород, алкил или ацил, при условии что, если R_{9p} представляет собой гидроксил, а Y_p представляет собой N, то соединения существуют преимущественно в таутомерной форме формулы



Ip't

в свободной форме или, если такие формы существуют, в форме соли.

Следующей предпочтительной группой являются соединения формулы



I0

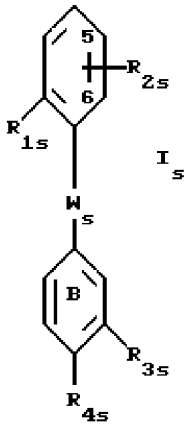
где R_{10} и R_{20} одинаковые или различные и представляют собой алкил, ацил или алкоксил, а R_{60}, R_{70}, R_{80} и X_0 имеют то же самое значение, что и R_6, R_7, R_8 и X, в свободной форме или, если такие формы существуют, в форме соли.

Если не обозначено иным образом, алкильные группировки представляют собой предпочтительно прямые или разветвленные цепи, содержащие 1-12, и особенно 1-8 атомов углерода, в частности 1-6 и, особенно 1-4 атомов углерода. Любой низший алкил, присутствующий в качестве заместителя или в составе заместителя, представляет собой прямую или разветвленную цепь и содержит предпочтительно от 1 до 4, особенно 1-2 атома углерода.

Следующую предпочтительную группу соединений по изобретению составляют соединения формулы

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2



где

R_{1s} представляет собой гидроксил, алкил, содержащий 1-4 атома углерода, или алкоксил, содержащий 1-4 атома углерода;

R_{2s} представляет собой гидроксил или алкоксил, содержащий 1-4 атома углерода и находящийся в 5- или 6-положении, причем R_{1s} и R_{2s} не являются одновременно гидроксилом; и

а) W_s представляет собой - CH_2CH_2-;

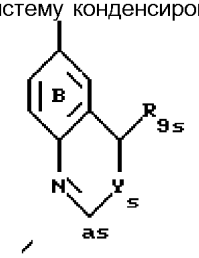
R_{6s} представляет собой группу формулы $-COR_{6s}$, где

R_{6s} представляет собой алкил, содержащий 1-4 атома углерода, алкоксил, содержащий 1-4 атома углерода, или аминогруппу; и

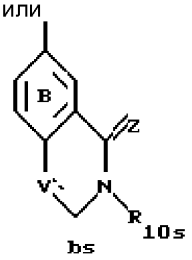
R_{4s} представляет собой аминогруппу, алкиламиногруппу, содержащую 1-4 атома углерода, диалкиламиногруппу, каждая алкильная часть которой содержит независимо 1-4 атома углерода, алкилкарбониламиногруппу, алкильная часть которой содержит 1-4 атома углерода, или алкоксикарбониламиногруппу, алкоксильная часть которой содержит 1-4 атома углерода; или

б) W_s представляет собой -CH_2CH_2-, -CH_2NH-, -CH_2O- или -CH=CH-, причем атом азота или кислорода связан с кольцом B; и

R_{3s} и R_{4s} вместе с кольцом B образуют систему конденсированных колец формулы



или



где

символ — — — обозначает простую или двойную связь;

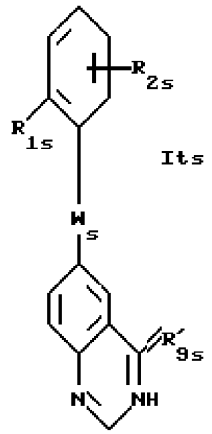
R_{9s} представляет собой водород, алкилтиогруппу, содержащую 1-4 атома углерода, алкил, содержащий 1-4 атома углерода, амино-, диацетиламиногруппу, алкиламиногруппу, содержащую 1-4 атома углерода, гидроксил, алкоксил, содержащий 1-4 атома углерода, или меркаптогруппу:

Y_s представляет собой N или CR_{11s}, где R_{11s} представляет собой водород или алкоксикарбонил, алкоксильная часть которого содержит 1-4 атома углерода,

R_{10s} представляет собой водород, алкил, содержащий 1-4 атома углерода, или диалкоксибензил, алкоксильные части которого независимо содержат 1-4 атома углерода; и

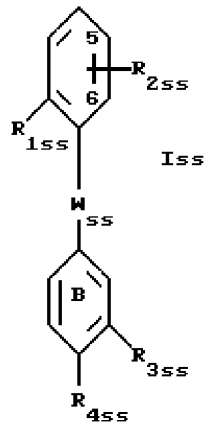
Z и V - такие, как определено выше;

при условии, что, если R_{9s} представляет собой гидроксил или меркаптогруппу и Y_s представляет собой N, то соединения существуют предпочтительно в таутомерной форме формулы



где R'_{9s} представляет собой O или S, в свободной форме или, если такие формы существуют, в форме соли.

Следующая в равной степени предпочтительная группа соединений по изобретению представляет собой соединения формулы



где

R_{1ss} представляет собой гидроксил, алкил, содержащий 1-2 атома углерода, или алкоксил, содержащий 1-2 атома углерода;

R_{2ss} представляет собой гидроксил или алкоксил, содержащий 1-2 атома углерода и находящийся в 5- или 6-положении,

причем R_{1ss} и R_{2ss} не являются одновременно гидроксилом;

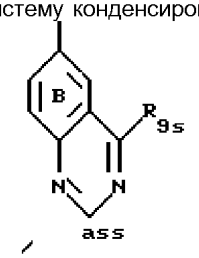
W_{ss} представляет собой -CH_2CH_2-,

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

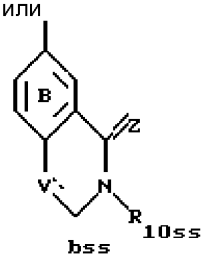
-CH_2NH-, -CH_2O- или -CH=CH-, причем атом азота или кислорода связан с кольцом B; и

R_{3ss} и R_{4ss} вместе с кольцом B образуют систему конденсированных колец формулы



ass

или



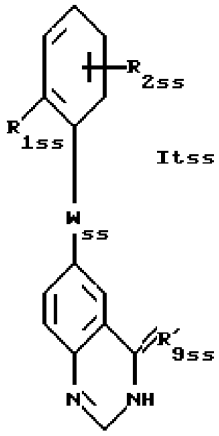
bss

где символ — — — обозначает простую или двойную связь;

R_{9s} такой же, как определено выше;

R_{10ss} представляет собой водород, метил, 2,5-диметоксибензил или 2,6-диметоксибензил; и

Z и V такие же, как определено выше; причем, если R_{9s} представляет собой гидроксил или меркапто-группу, то соединения существуют преимущественно в таутомерной форме формулы



Itss

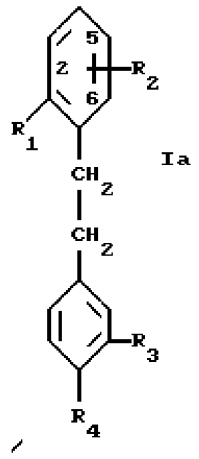
где R_{1ss} и R_{2ss} такие, как определено выше, и R'_{9ss} представляет собой кислород или серу,

в свободной форме или, если такие формы существуют, то в форме соли.

В подгруппе соединений формулы Iss R_{1ss} представляет собой метоксил или этоксил. В следующей подгруппе R_{2ss} представляет собой метоксил или этоксил. В следующей подгруппе W_{ss} представляет собой -CH_2CH_2-. В следующей подгруппе R_{3ss} и R_{4ss} вместе с кольцом B образуют систему конденсированных колец формулы ass или bss, где R_{9s} представляет собой алкил или алкоксил, содержащий каждый 1-4 атома углерода; R_{10ss} представляет собой водород, метил или 2,5- или 2,6-диметоксибензил; Z представляет собой O; V представляет собой N, а символ — — — обозначает двойную связь.

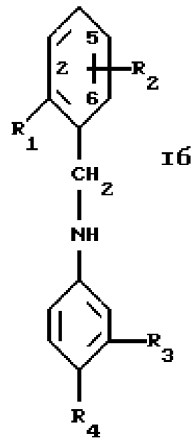
В настоящем изобретении также предлагаются способы получения соединений формулы I, включающие в себя

а) для получения соединений формул Ia и Iб



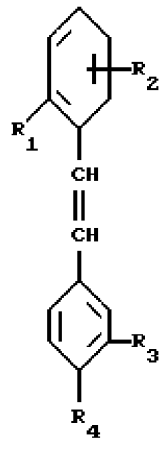
Ia

или



Iб

где заместители - такие, как определено выше, восстановление соединения формулы IIa, IIб или IIв

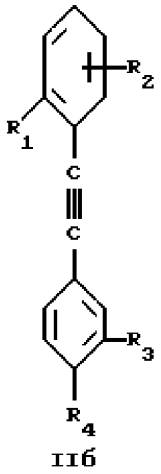


IIa

или

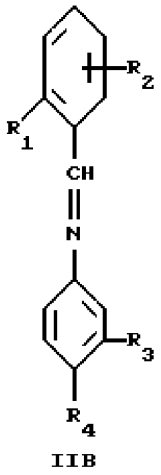
RU 2164224 C2

RU 2164224 C2



IIб

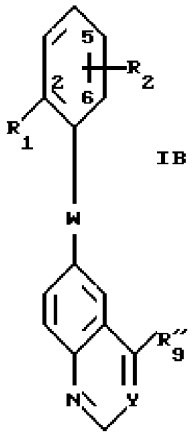
или



IIВ

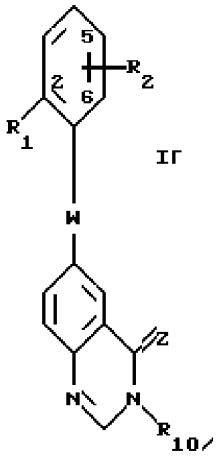
где заместители такие, как определено выше, традиционным образом, или

б) для получения соединений формулы



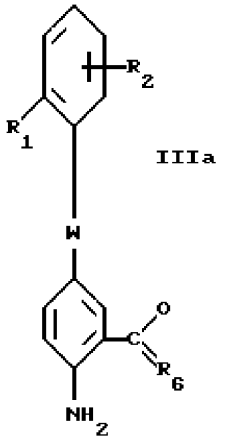
IB

и



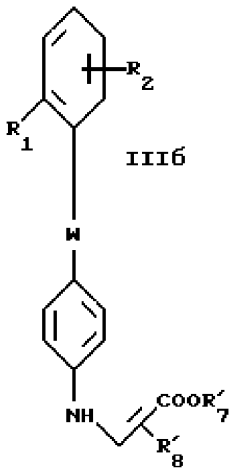
IГ

где R"$_9$ представляет собой водород, гидроксил или алкил, а другие заместители такие, как определено выше, замыкание кольца гетероциклической или бициклической системы колец, начиная с моноциклических предшественников формулы



IIIa

или



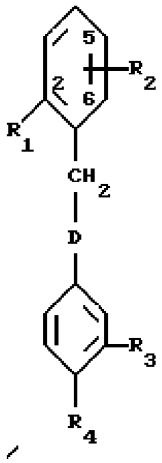
IIIб

где R'$_7$ представляет собой алкил и R'$_8$ представляет собой алкоксикарбонил, цианогруппу или ацил, а другие заместители такие, как определено выше, согласно известным методам получения хинолинов и хиназолинов, или

в) для получения соединений формулы

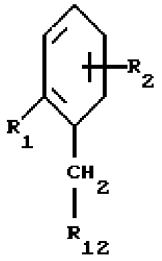
RU 2164224 C2

RU 2164224 C2



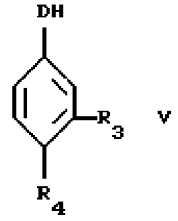
Id

где заместители такие, как определено выше, и D представляют собой O или NR_5, взаимодействие соединения формулы



IV

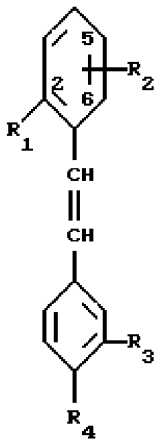
где R_{12} представляет собой отщепляемую группу, с соединением формулы



V

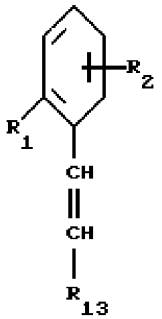
где заместители такие, как определено выше, или

г) для получения соединений формулы



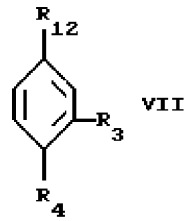
Ie

где заместители такие, как определено выше, сочетание соединения формулы



VI

где R_{13} представляет собой $Sn(алкил)_3$-группу или $B(R_{14})_2$-группу, причем R_{14} представляет собой алкил, циклоалкил, алкоксил или арилоксил, или два заместителя могут образовывать вместе с атомом бора циклическую структуру, полученную из 9-боробициклононана или катехинборана, а остальные заместители такие, как определено выше, с соединением формулы



VII

где заместители такие, как определено выше, или

д) для получения соединений формулы I, начиная с различных соединений формулы I, превращение функциональных групп, такое как расщепление сложных, простых эфиров и амидов, ацилирование и алкилирование гидроксильной или аминофункций, декарбоксилирование, или химическое воздействие на систему гетероциклических колец, например восстановление или присоединение по -C=N- связям,

причем в этих реакциях функциональные группы могут быть защищены соответствующими защитными группами, которые могут быть удалены после реакции традиционным способом, и выделение полученных таким образом соединений формулы I в свободной форме или, если такие формы существуют, в форме соли.

Способ а) может быть осуществлен посредством стандартных процедур гидрирования двойных или тройных связей, предпочтительно с помощью водорода в сочетании с катализаторами гидрирования, такими как Pd, Pt или Rh, наиболее предпочтительно Pd на угле, и восстановления основания Шиффа (Schiff) (формула IIв) с помощью комплексного гидрида металла, такого как цианоборогидрид натрия, в инертном растворителе, например спирте.

Способ б) осуществляют согласно стандартным реакциям синтеза гетероциклов, соединенных с бензольным кольцом, начиная с соответствующим образом замещенных производных бензола.

Способ в) осуществляют согласно стандартным процедурам O- и N-алкилирования с помощью бензилгалогенидов, - сульфатов или -мезилатов, предпочтительно

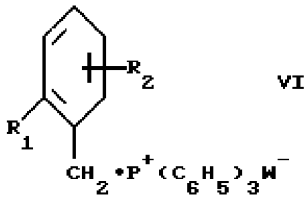
RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

бензилбромидов, в присутствии подходящего основания, предпочтительно карбонатов или гидридов щелочных металлов, в инертном и предпочтительно полярном растворителе, таком как ацетон или диметилформамид, при температурах между -20 и 120°C, предпочтительно между комнатной температурой и 60°C.

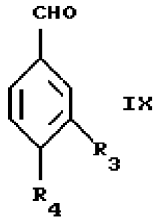
Способ г) осуществляют согласно стандартным процедурам сочетания винилстаннанов (сочетание Стилла (Stille)) или винилборанов, предпочтительно приготовленных путем добавления боргидридов к алкинам формулы VIIIб, с арилгалогенидами, предпочтительно арилиодидами или арилбромидами, в условиях катализа переходным металлом, предпочтительно с помощью палладиевых катализаторов.

Исходный материал формулы IIа может быть получен посредством взаимодействия соединения формулы



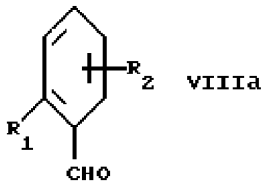
VII

с соединением формулы



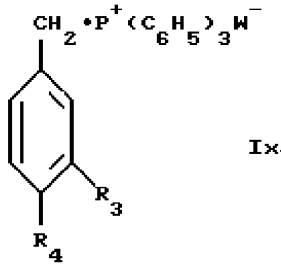
IX

или посредством взаимодействия соединения формулы



VIIIa

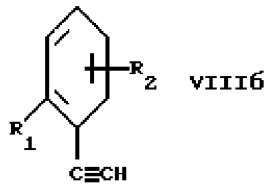
с соединением формулы



Iжа

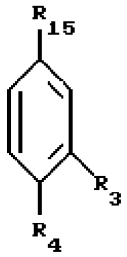
где заместители такие, как определено выше, W представляет собой анион, предпочтительно бромид. Этот способ может быть осуществлен стандартным образом с помощью реакций типа Виттига/Хорнера/Эммонса (Wittig/Horner/Emmons) путем обработки фосфорного компонента основанием, таким как алкил лития, гидрид или амид щелочного металла, например амид натрия, диизопропиламид лития или алкоголят щелочного металла, при температуре между -70°C и 100°C, с одновременным или последующим взаимодействием с карбонильным компонентом при температурах между -70°C и 120°C, предпочтительно от -60 °C до 60°C, в подходящих растворителях, таких как, например, тетрагидрофуран, толуол или диметилсульфоксид.

Исходный материал формулы IIб может быть получен в результате реакции взаимодействия соединения формулы



VIIIб

с соединением формулы



Iхб

где заместители такие, как определено выше, а R_{15} представляет собой галоген, предпочтительно иод, согласно стандартным процедурам для реакции Гека (Heck) галогенолефинов с ацетиленами.

Исходные соединения формулы III могут быть получены аналогично описанному для соединений формулы I.

Другие исходные материалы и промежуточные соединения либо известны, либо могут быть получены согласно известным методам или аналогично описанному в примерах.

В следующих примерах, которые иллюстрируют данное изобретение, но никоим образом не ограничивают его объем, ссылки на температуры приводятся в градусах Цельсия.

Пример 1: метиловый эфир 5-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-2-ацетиламинобензойной кислоты (способ а)

150 мг метилового эфира 5-[2-(2,5-диметоксифенил)этенил]-2-ацетиламинобензойной кислоты растворяют в 10 мл этилацетата. После добавления 25 мг палладия (10% на угле) смесь оставляют размешиваться на ночь в атмосфере водорода и фильтруют через броунмиллерит. Фильтрат выпаривают в вакууме для того, чтобы получить указанное соединение в виде бесцветных кристаллов.

т.пл.: 81-83°.

Аналогично описанному в примере 1 получают соединения формулы А с прилагаемой к ней таблицей 1.

Пример 6: 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-4-этил-хиназолин (способ а)

150 мг 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-4-этил-хиназолина растворяют в 10 мл этилацетата. После добавления 20 мг палладия (10% на угле) смесь оставляют размешиваться на ночь в атмосфере водорода и затем фильтруют через броунмиллерит. Фильтрат выпаривают в

RU 2164224 C2
RU 2164224 C2

вакууме и осадок кристаллизуют из циклогексана для того, чтобы получить указанное соединение в виде бесцветных кристаллов.

т.пл.: 74°.

Аналогично описанному в примере 6 получают соединения формул Б, В и Г с прилагаемой таблицей 2.

Пример 21:

6-(2,5-диметоксибензиламино)-3H-хиназолин-4-он (способ а)

Смесь из 200 мг 6-амино-3H-хиназолина-4-она и 206 мг 2,5-диметоксибензальдегида в 12 мл обезвоженного метанола нагревают до 60° в течение 16 часов. После охлаждения преципитат желтого цвета фильтруют и ресуспендируют в 10 мл обезвоженного метанола. Эту смесь обрабатывают 85 мг цианоборогидрида натрия и нагревают в течение нескольких минут до тех пор, пока все компоненты не растворятся. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивают сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Искомое чистое соединение получают путем кристаллизации из этанола в виде бесцветных кристаллов.

т.пл.: 203-205°.

Пример 22: этиловый эфир (2,5-диметоксифенил)этил]-4-гидрокси-3-хинолин-карбоновой кислоты (способ б)

1,48 г диэтил{4-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]анилино}метиленмалонат растворяют в 20 мл теплого дифенилового эфира и кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Холодную смесь разводят пентаном, осадок собирают и растворяют в дихлорметане. Раствор высушивают сульфатом магния и растворитель подвергают перегонке. Осадок кристаллизуют из изопропанола для того, чтобы получить вышеуказанное соединение в виде желтоватых кристаллов. т.пл.: 195-198°.

Пример 23:

6-(2,5-диметоксибензилокси)-3H-хиназолин-4-он (способ б)

90 мг 5-(2,5-диметоксибензилокси)-2-формиламинобензамида нагревают без растворителя в аппарате Кугельрора (Kugelrohr) при 170° в течение 1 часа. Полученный твердый осадок очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат) для того, чтобы получить бесцветные кристаллы. т.пл.: 155-158°.

Пример 24:

3-(2,6-диметоксибензил)-6-(2,5-диметоксибензилокси)-3H- хиназолин-4-он (способ в)

12 мг гидрида натрия (80% в минеральном масле) добавляют к раствору 115 мг 3-(2,6-диметоксибензил)-6-гидрокси-3H-хиназолина-4-она в 10 мл обезвоженного диметилформамида. После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре добавляют 85 мг 2,5-диметоксибензилбромида и продолжают размешивание всю ночь. Растворитель отгоняют в вакууме и остаток фракционируют между водным буферным раствором (pH7) и этилацетатом. Органическую фазу отделяют, высушивают сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Искомое чистое соединение получают после хроматографии на силикагеле (толуол/этилацетат = 2/1) в виде бесцветных кристаллов. т.пл.: 148-150°.

Аналогично описанному в примере 24 получают соединения формул Б и В с прилагаемой таблицей 3.

Пример 28:

(E)-6-[2-[2,5-диметоксифенил)этенил)] -4-метоксихиназолин (способ г)

500 мг 2,5-диметоксифенилацетилена растворяют в 30 мл обезвоженного тетрагидрофурана и обрабатывают 450 мг 9-боранбицикло(3.3.1)нонана при 0° в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре к винилборановому промежуточному продукту добавляют 650 мг 6-иодо-4-метоксихиназолина, 800 мг фосфата калия, 64 мг тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) и 15 мл диоксана. Смесь интенсивно размешивают при 85° в течение 3 часов, затем выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивают сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток подвергают хроматографии на силикагеле для того, чтобы получить искомое соединение в виде желтоватого масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$): 8,77 (s, 1H); 8,19 (d, J = 2 Гц, 1H); 8,10 (dd, J = 2+8,8 Гц, 1H); 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H); 7,60 (d, J = 16,5 Гц, 1H); 7,24 (d, J = 16,5 Гц, 1H); 7,18 (d, J = 2,4 Гц, 1H); 6,80-6,90 (m, 2H); 4,21 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,84 (s, 3H).

Аналогично описанному в примере 28 получают соединение формулы Б с прилагаемой таблицей 4.

Пример 30:

6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-3-метил-4-хиназолин (способ д)

34 мг 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-4-хиназолинон растворяют в 4 мл обезвоженного диметилформамида и обрабатывают 4 мг гидрида натрия (80% в минеральном масле). После перемешивания в течение 30 минут добавляют 0,1 мл метилиодида и продолжают перемешивание в течение часа. Смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток подвергают хроматографии на силикагеле (циклогексан/этилацетат = 1/2), чтобы получить искомое соединение в виде бесцветных кристаллов, т.пл.: 83-85°.

Аналогично описанному в примере 30 получают следующие соединения формул Б и В с прилагаемой таблицей 5.

Пример 35:

6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-2,3-дигидро-1H- хиназолин-4-он (способ д)

130 мг 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-3H-хиназолин-4-она растворяют в 3 мл уксусной кислоты и обрабатывают 58 мг борогидрида натрия. После перемешивания в течение 5 часов при комнатной температуре смесь выливают в 2 М водный буферный раствор (pH7) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток подвергают хроматографии на силикагеле для того, чтобы получить искомое соединение в виде

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

бесцветных кристаллов. т.пл.: 138-140°.

Аналогично описанному в примере 35 получают соединения формулы Г с прилагаемой таблицей 6.

Пример 37:

4-амино-6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-хиназолин (способ д)

Раствор 50 мг 4-диацетиламино-6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-хиназолина и 10 мл 1 Н водного раствора гидроксида натрия в диоксане перемешивают 3 часа при комнатной температуре. Смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивают сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток переносят в метанол, перемешивают в течение 30 минут, фильтруют и концентрируют снова. С помощью хроматографической очистки (силикагель, этилацетат) получают искомое соединение в виде бесцветных кристаллов, т.пл.: 160-165°.

Пример 38: 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-4-изопропилоксихиназолин (способ д)

150 мг 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-3Н-хиназолин-4-она кипятят с обратным холодильником совместно с 5 мл оксихлорида фосфора и 100 мг пентахлорида фосфора в течение 30 минут. Смесь концентрируют в вакууме и затем фракционируют между 2 М охлажденным на льду водным буфером (pH 7) и этилацетатом. Органический слой отделяют, высушивают и выпаривают в вакууме, получая неочищенный продукт, 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-4-хлорохиназолин, который может быть использован непосредственно в следующей стадии или быть очищен методом хроматографии (силикагель, циклогексан/этилацетат = 1/1). Неочищенный промежуточный продукт добавляют к раствору изопропоксида натрия (приготовленного из 8,3 мг натрия в 20 мл изопропанола) в изопропаноле. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, концентрируют в вакууме и выливают в воду, С помощью экстракции этилацетатом получают неочищенное искомое соединение, которое очищают хроматографией на силикагеле (циклогексан/этилацетат = 2/1), получая бесцветное масло.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$): 8,73 (s, 1Н); 7,92 (d, J = 2 Гц, 1Н); 7,82 (d, J=8,5 Гц, 1Н); 7,66 (dd, J=2+8,5 Гц, 1Н); 6,68-6,80 (m, 3Н); 5,62 (sep, J=6,2 Гц, 1Н); 3,77 (s, 3Н); 3,71 (s, 3Н); 2,91-3,1 (m, 4Н); 1,47 (d, J=6,2 Гц, 6Н).

Аналогично описанному в примере 38 получают соединения формулы I с прилагаемой таблицей 7.

Пример 41:

6-[2-(5-гидрокси-2-метоксифенил)этил] -3Н-хиназолин-4-он (способ д)

90 мг 6-[2-(5-гидрокси-2-метоксифенил)этил]-4-метоксихиназолина растворяют в 8 мл метанола и обрабатывают 1 мл 4 Н водной соляной кислоты. Смесь перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре, затем выливают в 2 М водный буферный раствор (pH 7) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивают сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле (дихлорометан/метанол = 9/1), получая искомое соединение в виде бесцветных кристаллов, т.пл.: 221-224°.

Пример 42: метиловый эфир 5-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-2-метоксикарбонил-аминобензойной кислоты (способ д)

Смесь 115 мг метилового эфира 5-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-2-аминобензойной кислоты и 50 мг 4-диметиламинопиридина в 6 мл обезвоженного дихлорметана обрабатывают 35 мг метилхлороформиата и перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем смесь выливают в водный буферный раствор (pH 7) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивают сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают путем хроматографии на силикагеле (циклогексан/этилацетат = 8/1), получая искомое соединение в виде бесцветных кристаллов, т.пл.: 80-82°.

Пример 43: метиловый эфир 5-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-2-метиламинобензойной кислоты (способ д)

110 мг метилового эфира 5-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-2-аминобензойной кислоты растворяют в 6 мл обезвоженного диметилформамида и обрабатывают 13 мг гидрида натрия (80% в минеральном масле). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре добавляют 0,2 мл метилиодида и продолжают перемешивание в течение ночи. Растворитель отгоняют в вакууме и остаток фракционируют между водным буферным раствором (pH 7) и этилацетатом. Отделенный органический слой высушивают сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Осадок подвергают хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = 7/1), получая искомое соединение в виде бесцветных кристаллов, т.пл.: 73°.

Аналогично описанному в примере 43 получают соединение формулы А с прилагаемой таблицей 8.

Пример 45: этиловый эфир 5-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-2-ацетиламинобензойной кислоты (способ д)

Смесь 93 мг бутилового эфира 5-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-2-ацетиламинобензойной кислоты, 100 мг бромида лития, 55 мг 1,8-диазабицикло[5.4.0] ундека-7-ена и 4 мл безводного метанола кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. После нейтрализации 0,1 Н водной соляной кислотой смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивают сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Чистое искомое соединение получают путем хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = 6/1) в виде бесцветных кристаллов, т.пл.: 93°.

Аналогично описанному в примере 45 получают соединение формулы А с прилагаемой таблицей 9.

Аналогично описанному в примере 45 получают соединение формулы Б с прилагаемой таблицей 10.

Пример 48: метиловый эфир 5-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-2-аминобензойной кислоты (способ д)

87 мг метилового эфира 5-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-2-ацетиламинобензойной кислоты растворяют в 6 мл метанола, обрабатывают 1 мл 4 Н соляной кислоты и перемешивают в течение 48 часов при

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

комнатной температуре. Смесь нейтрализуют добавлением 2 Н водного раствора гидроксида натрия и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = 6/1) дает искомое соединение в виде бесцветных кристаллов, т.пл.: 50-55°.

Аналогично описанному в примере 48 получают соединения формулы А с прилагаемой таблицей 11.

Пример 52:

6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-4-гидроксихинолин (способ д)

а) 300 мг этилового эфира 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-4-гидрокси-3-хинолинкарбоновой кислоты растворяют в 10 мл метанола, обрабатывают 6 мл 10%-ного водного раствора гидроксида калия и кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь выливают в 1 Н соляную кислоту и экстрагируют дихлорметаном, содержащим 3% этанола. Органические слои высушивают сульфатом магния и выпаривание растворителя дает соответствующую свободную карбоновую кислоту в виде бесцветных кристаллов, т.пл.: 148-151°.

б) 150 мг 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-4-гидрокси-3-хинолинкарбоновой кислоты растворяют в горячем дифениловом эфире и раствор кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Холодную реакционную смесь разводят этилацетатом и экстрагируют 6 Н соляной кислотой. Кислые водные слои объединяют, отмывают этилацетатом и затем нейтрализуют (pH 7), используя водный раствор гидроксида аммония. Экстракция этилацетатом, сушка сульфатом магния и выпаривание дают промежуточный продукт, который очищают путем хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 95/5), получая искомое соединение в виде желтоватых кристаллов, т.пл.: 141-145°.

Аналогично описанному в примере 52 получают соединение формулы Б с прилагаемой таблицей 12.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$): 8,36 (d, J = 2 Гц, 1Н); 7,52 (dd, J=2+8,6 Гц, 1Н); 7,48 (d, J=7,7 Гц, 1Н); 7,32 (d, J=8,6 Гц, 1Н); 6,68-6,78 (m, 3Н); 6,26 (d, J=7,7 Гц); 3,80 (s, 3Н); 3,79 (s, 3Н); 3,74 (s, 3Н); 2,90-3,04 (m, 4Н).

Исходные материалы могут быть приготовлены следующим образом:

А) метиловый эфир 5-[2-(2,5-диметоксифенил)этенил]-2-ацетиламинобензойной кислоты

4,1 ммоль н-бутиллития (0,4 мл 1,6 М раствора в гексане) добавляют при -40 ° к раствору 412 мг диизопропиламина в 30 мл безводного тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 30 минут добавляют 672 мг бромида 2,5-диметоксибензилтрифенилфосфония брома при этой температуре. Суспензию перемешивают еще 30 минут, охлаждают до -70° и обрабатывают 300 мг метилового эфира 2-ацетиламино-5- формилбензойной кислоты в 8 мл абсолютного тетрагидрофурана. Смесь перемешивают 1 час при -70° и 2 часа при комнатной температуре и затем выливают в водный раствор хлорида аммония. Экстракции этилацетатом и выпаривание дает промежуточный продукт, который подвергают хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = 9/1) для получения искомого соединения в виде смеси Е-и Z-изомеров.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$): 11,05 (s, 1Н Е-изомер); 11,00 (s, 1Н Z-изомер); 8,72 (d, J= 8,8 Гц, 1Н Е-изомер); 8,52 (d,J=8,8 Гц, 1Н Z-изомер); 8,16 (d, J=2,2 Гц, 1Н Е-изомер); 7,95 (d, J=2,2 Гц, 1Н Z-изомер); 7,74 (dd, J=2,2+8,8 Гц, 1Н Е-изомер); 7,42 (dd,J=2,2+8,8 Гц, 1Н Z-изомер); 7,41 (d, J=16,4 Гц, 1Н Е-изомер); 7,14 (d, J=2,6 Гц, 1Н Е-изомер); 7,05 (d, J=16,4 Гц, 1Н Е-изомер); 6,72-6,89 (m); 6,67 (d, J=12,2 Гц, 1Н Z-изомер); 6,55 (d, J=12,2 Гц, 1Н Z-изомер); 3,97 (s, 3Н Е-изомер); 3,87 (s); 3,83 (s, 3Н Е-изомер); 3,78 (s, 3Н Z-изомер); 3,59 (s, 3Н Z-изомер); 2,25 (s, 3Н Е-изомер); 2,22 (s, 3Н Z-изомер).

Б) метиловый эфир (Е)-5-[2-(2,6-диметоксифенил)этенил]-2-ацетиламинобензойной кислоты

Искомое вещество получают аналогично описанному в разделе А)

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$): 11,07 (s, 1Н); 8,68 (d,J=8,8 Гц, 1Н); 8,13 (d,J=2,2 Гц, 1Н); 7,76 (dd,J=2,2+8,8 Гц, 1Н); 7,54 (d,J=16,6 Гц, 1Н); 7,41 (d,J=16,6 Гц, 1Н); 7,18 (t, J=8,3 Гц, 1Н); 6,60 (d,J=8,3 Гц, 2Н); 3,96 (s, 3Н); 3,91 (s, 6Н); 2,25 (s, 3Н).

В) бутиловый эфир (E/Z)-5-[2-(2,5-диметоксифенил)этенил]-2-ацетиламинобензойной кислоты

Искомое вещество получают аналогично описанному в разделе А)

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$): 11,10 (s, 1Н Е-изомер); 11,06 (s, 1Н Z-изомер); 8,70 (d, J=8,8 Гц, 1Н Е-изомер); 8,54 (d,J=8,8 Гц, 1Н Z-изомер); 8,12 (d,J=2,2 Гц, 1Н Е-изомер); 7,96 (d,J=2,2 Гц, 1Н Z-изомер); 7,74 (dd,J=2,2+8,8 Гц, 1Н Е-изомер); 7,42 (dd, J=2,2+8,8Гц, 1Н Z-изомер); 7,41 (d,J=16,4 Гц, 1Н Е-изомер); 7,14 (d, J=2,6 Гц, 1Н Е-изомер); 7,05 (d, J=16,4 Гц, 1Н Е-изомер); 6,72-6,89 (m); 6,67 (d,J=12,2 Гц, 1Н Z-изомер); 6,55 (d,J=12,2 Гц, 1Н Z-изомер); 4,36 (t, J= 6,5 Гц, 2Н Е-изомер); 4,23 (t, J=6,5 Гц, 2Н Z-изомер); 3,86 (s, 3Н Е-изомер); 3,82 (s, 3Н Е-изомер); 3,77 (s, 3Н Z-изомер); 3,58 (s, 3Н Z-изомер); 2,24 (s, 3Н Е-изомер); 2,21 (s, 3Н Z-изомер); 1,20-1,85 (m); 1,02 (t, J=7,3 Гц, 3Н Е-изомер); 0,96 (t, J=7,3 Гц, 3Н Z-изомер).

Г) 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этинил]-4-этилхиназолин

а) 6-иодо-4-этилхиназолин

154 мг натрия растворяют в 20 мл обезвоженного метанола и обрабатывают 1,2 г 4-хлоро-6-иодо-хиназолина. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа и затем растворитель отгоняют. Остаток фракционируют между водным буферным раствором (pH 7) и этилацетатом. Водный слой экстрагируют этилацетатом, высушивают сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Остаток растворяют в смеси циклогексан/этилацетат (1/1) и фильтруют через силикагель. Искомое соединение получают после выпаривания растворителя в

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

виде чуть желтоватых кристаллов. т.пл.:110-113°.

б)

6-[2-(2,5-диметоксифенил)этинил]-4-этилхиназолин

Аргон пропускают через раствор 200 мг 6-иодо-4-метоксихиназолина в 12 мл обезвоженного диметилформамида в течение 15 минут. Затем добавляют 40 мг тетракис(трифенилфосфин)-палладия, 113 мг (2,5-диметоксифенил)ацетилена, 11 мг иодида меди(I) и 220 мг триэтиламина, а затем смесь нагревают до 60° в течение 2 часов. Растворитель отгоняют в вакууме и остаток фракционируют между водой и этилацетатом. Органический слой отделяют, высушивают и концентрируют в вакууме. Чистое искомое соединение получают после хроматографии (силикагель, циклогексан/этилацетат=2/1) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. : 103-105°.

Аналогично описанному в разделе Г) получают следующие соединения формулы IIб (Д-С):

Д)

6-[2-(2,5-диметоксифенил)этинил]хиназолин-4-он, т.пл.:180-183°.

Е)

6-[2-(2,6-диметоксифенил)этинил]-4-метоксихиназолин, т.пл.: 140-142°

Ж)

6-[2-(2,5-диметоксифенил)этинил]-4-этоксихиназолин, т.пл.: 75-77°

З)

6-[2-(2,6-диметоксифенил)этинил]хиназолин-4-он, т.пл.: 219-221°

И)

6-[2-(2-бензилокси-5-метоксифенил)этинил]-4-метоксихиназолин, т.пл.: 112-114°

К)

6-[2-(2,5-диметоксифенил)этинил]-4-метилхиназолин, т.пл.: 113-116°

Л)

6-[2-(2,5-диметоксифенил)этинил]-4-метоксихиназолин, т.пл.: 103-105°

М)

6-[2-(2,5-диэтилфенил)этинил]-4-этилхиназолин, т.пл.: 56°

Н)

6-[2-(2,6-диметоксифенил)этинил]-4-этилхиназолин, т.пл.: 155-157°

О)

5-[2-(2,5-диметоксифенил)этинил]-2-аминобензамид

^{1}Н-ЯМР (d_6-DMCO): 7,90 (br. s, 1Н); 7,75 (d, J=2Гц, 1Н); 7,27 (dd, J= 2+8,5 Гц, 1Н); 7,15 (br.s, 1Н); 6,93-7,05 (m, 4Н); 6,90 (dd, J=3+8,8 Гц, 1Н); 6,71 (d, J=8,5 Гц, 1Н); 3,79 (s,3Н); 3,72 (s, 3Н).

П)

6-[2-(2,5-диэтоксифенил)этинил]-4-этилхиназолин

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$): 9,21 (s, 1Н); 8,30 (m, 1Н); 7,93-8,04 (m, 2Н); 7,08 (m, 1Н); 6,82-7,1 (m, 2Н); 4,13 (qua, J=7 Гц, 2Н); 4,02 (qua, J=7 Гц, 2Н); 3,32 (qua, J=7,5 Гц, 2Н); 1,50 (t,J=7 Гц, 3Н); 1,48 (t, J=7,5 Гц, 3Н); 1,4 (t, J= 7 Гц, 3Н).

Р)

6-[2-(5-бензилокси-2-метоксифенил)этинил]-4-метоксихиназолин

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$): 8,81 (s, 1Н); 8,37 (d,J=1,8 Гц, 1Н); 7,96 (dd, J=1,8+8,6 Гц, 1Н); 7,89 (d,J=8,6 Гц, 1Н); 7,30-7,50 (m, 5Н); 7,18 (d,J=3 Гц, 1Н); 6,98 (dd, J= 3+9 Гц, 1Н); 6,85 (d, J=9 Гц, 1Н); 5,05 (s, 2Н); 6,20 (s, 3Н); 3,90 (s, 3Н).

С) 6-[2-(2,5-диметоксифенил)]хиназолин т.пл.: 100-102°

Т)

4-диацетиламино-6-[2-(2,5-диметоксифенил)этинил]хиназолин

а) 4-амино-6-иодохиназолин

500 мг 4-хлоро-6-иодохиназолина обрабатывают 30 мл водного раствора гидроксида аммония и кипятят с обратным холодильником 2 часа. После охлаждения осажденное искомое соединение фильтруют и высушивают.

^{1}Н-ЯМР (d_6-DMCO): 8,66 (d, J= 1,8 Гц, 1Н); 8,4 (s, 1Н); 8,02 (dd, J= 1,8+8,7 Гц, 1Н); 7,85 (br.s, 2Н); 7,45 (d, J=8,7 Гц, 1Н).

б) 4-диацетиламино-6-иодохиназолин

Смесь 340 мг 4-амино-6-иодохиназолина, 1 мл пиридина и 20 мл уксусного ангидрида нагревают до 80° в течение 1 часа. Холодную смесь выливают в лед с водой, энергично перемешивают и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивают сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Искомое соединение получают путем хроматографической очистки на силикагеле (этилацетат/циклогексан = 2/1).

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$): 9,36 (s, 1Н), 8,22 (dd, J=1,9+8,9 Гц, 1Н); 8,17(d, J=1,8 Гц, 1Н); 7,90 (d, J=8,9 Гц, 1Н); 2,34 (s, 6Н).

в)

4-диацетиламино-6-[2-(2,5-диметоксифенил)этинил]-хиназолин

Искомое соединение получают аналогично описанному в пункте В/б.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$): 9,33 (s, 1Н); 8,09 (dd, J=0,7+8,8 Гц, 1Н); 8,04 (dd,J= 1,65+8,8Гц, 1Н); 7,95 (dd,J=0,7+1,65 Гц, 1Н); 7,06 (d,J=2,9 Гц, 1Н); 6,90 (dd, J= 2,9+9 Гц, 1Н); 6,82 (d,J=9 Гц, 1Н); 3,86 (s, 3Н); 3,76 (s, 3Н); 2,30 (s, 6Н).

У)

6-[2-(2,5-диметоксифенил)этинил]-4-метиламинохиназолин

а) 6-иодо-4-метиламинохиназолин:

Готовят аналогично методу, описанному для синтеза 4-амино-6-иодохиназолина. т.пл.: 245°.

б)

6-[2-(2,5-диметоксифенил)этинил]-4-метиламинохиназолин

Искомое соединение получают аналогично тому, как описано в пункте Г/б.

Ф)

6-[2-(2,5-диметоксифенил)этинил]-хиназолин

Х)

диэтил{4-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]анилино}метиленмалонат

Смесь 820 мг 4-[(2,5-диметоксифенил)этил]анилина и 690 мг диэтилэтоксиметиленмалоната нагревают до 95° в течение 2 часов. При охлаждении продукт кристаллизуется и его используют без дальнейшей очистки.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$): 10,98 (d, J= 13,8 Гц, 1Н); 8,51 (d, J=13,8 Гц, 1Н); 7,14-7,22 (m, 2Н); 7,01-7,09 (m, 2Н); 6,78 (d, J=8,7 Гц, 1Н); 6,70 (dd, J= 3+8,7 Гц, 1Н); 6,66 (d, J=3 Гц, 1Н); 4,31 (qua, J=7,1 Гц, 2Н); 4,24 (qua,J= 7,1 Гц, 2Н); 3,78 (s, 3Н); 3,74 (s, 3Н); 2,86 (s, 4Н); 1,38 (t, J=7,1 Гц, 3Н); 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3Н).

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

Ц)
5-(2,5-диметоксибензилокси)-2-формиламинобензамид

Раствор 140 мг 2-формиламино-5-гидроксибензамида в 15 мл обезвоженного диметилформамида обрабатывают последовательно 160 мг карбоната калия и 180 мг 2,5-диметоксибензилбромида. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов и затем растворитель отгоняют в вакууме. Остаток фракционируют между водой и этилацетатом и отделенный органический слой высушивают сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Сырой продукт очищают путем хроматографии на силикагеле (этилацетат) и получают искомое соединение в виде бесцветных кристаллов, т.пл.: 135-138°.

Ч)
3-(2,6-диметоксибензил)-6-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

76 мг гидрида натрия (80% в минеральном масле) добавляют к суспензии 400 мг 6-гидрокси-3H-хиназолин-4-она в 20 мл обезвоженного диметилформамида. После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре добавляют 560 мг 2,6-диметоксибензилбромида и продолжают перемешивание в течение ночи. Растворитель перегоняют в вакууме и остаток фракционируют между водным буферным раствором (pH 7) и этилацетатом. Органическую фазу отделяют, высушивают сульфатом магния и выпаривают в вакууме. При проведении хроматографии на силикагеле после минорного количества N,O-бис-алкилированного продукта получают искомое соединение в виде бесцветных кристаллов, т.пл.: 243-245°.

Ш)
3-(2,5-диметоксибензил)-6-гидрокси-3H-хиназолин-4-он

Готовят аналогично способу, описанному в пункте Ц). т.пл.: 203°.

Щ) 6-гидрокси-4-метоксихиназолин

Смесь 200 мг 6-гидрокси-3H-хиназолин-4-она и 5 мл фосфорилхлорида кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Избыток фосфорилхлорида отгоняют в вакууме и остаток переносят в раствор метоксида натрия (приготовленного из 80 мг натрия) в обезвоженном метаноле. После кипячения с обратным холодильником в течение 2 часов растворитель отгоняют и остаток фракционируют между водным буферным раствором (pH 7) и этилацетатом. Органическую фазу отделяют, высушивают сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Сырой продукт непосредственно используют в следующей реакции или очищают путем хроматографии на силикагеле.

^{1}H-ЯМР (d_6-DMCO): 10,25 (br.s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,79 (d, J=9 Гц, 1H); 7,45 (dd, J=2,8+9 Гц, 1H); 7,32 (d,J=2,8 Гц, 1H); 4,09 (s, 3H).

Соединения по данному изобретению обладают перспективными химиотерапевтическими свойствами и проявляют антипролиферативную/противовоспалительную и/или противораковую активность при локальном, системном или пероральном введении. Эти активности могут быть продемонстрированы в следующих тестах, где используются следующие аббревиатуры:

BSA = бычий сывороточный альбумин

HaCaT = клеточная линия, известная как "human adult calcium temperature"

HeLa-O = линия опухолевых клеток из шеи человека

A375 = клеточная линия человеческой меланомы

A549 = клеточная линия карциномы легких человека

MDA-MB-231 = клеточная линия карциномы груди человека

SW-480 = клеточная линия карциномы прямой кишки человека

DMEM = среда Игла, модифицированная по Дульбекко

EGF = эпидермальный фактор роста

FCS = фетальная телячья сыворотка

TGFα = трансформирующий фактор роста α

MDA-MB-435 = клеточная линия карциномы груди человека

HT-29 = клеточная линия карциномы прямой кишки человека

1. Ингибирование пролиферации в клеточной линии человеческих кератиноцитов HaCaT:

Клетки HaCaT, спонтанно трансформированную, TGF α- и EGF-рецептор-положительную не-онкогенную клеточную линию человеческих кератиноцитов с высокостабильными характеристиками фенотипической дифференциации нормальных кератиноцитов (Boukamp et al., J. Cell. Biol. 106: 761- 777 [1988]) культивируют в среде DMEM, обогащенной 2,2 г/л $NaHCO_3$, 0,11 г/л пирувата натрия, 15 мМ HEPES, 5% фетальной телячьей сыворотки (FCS), пенициллином (100 ед/мл), стрептомицином (100 мкг/мл) и глутамином (доводя конечную концентрацию до 4 мМ). Для исследования пролиферации клетки разделяли посредством трипсинизации, суспендировали в свежей среде и рассевали в 96-луночные титрационные микропланшеты по 2000-4000 клеток/0,2 мл на лунку. Через 24 часа среду заменяли свежей средой, содержащей градиентные концентрации опытного соединения. Через 3-4 дня инкубации оценивали степень клеточной пролиферации колориметрическим методом, используя сульфородамин B (Skehan et al., J. Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112 [1990]). Результаты представлены по трем измерениям в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение.

В этом тесте соединения по изобретению ингибируют клеточную пролиферацию со значениями $ИК_{50}$, варьирующими в диапазоне от примерно 0,003 мкМ до примерно 3 мкМ.

2. Ингибирование пролиферации опухолевых клеток:

Линии опухолевых клеток, например A375, A549, HeLa-O, MDA-MB-231, SW-480, MDA-MB 435 и HT-29, полученные из Американской коллекции типовых культур (American Type Culture Collection), выращивают в среде, обогащенной 5-10% инактивированной нагреванием (56°C/30 минут) FCS и антибиотиками. В момент 60-90%-ного слияния клетки собирают, трипсинизируют, суспендируют в свежей ростовой среде и рассевают в 96-луночные культуральные

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

планшеты в концентрациях от 1000 до 5000 клеток на лунку. Клетки оставляют расти 3-4 дня до конечного объема 0,2 мл на лунку, при 37°C во влажном инкубаторе при 5%-ной концентрации CO_2 в атмосфере в присутствии градиентных концентраций опытного соединения. Степень клеточной пролиферации измеряют колориметрическим методом, применяя MTS (Buttke et al., J.Immunol, Meth. 157: 233-240 [1993]) для клеток, растущих в суспензии, или сульфородамин B для прикрепленных клеток. В этой экспериментальной системе соединения по изобретению ингибируют клеточную пролиферацию с $ИК_{50}$ в диапазоне 0,01-5 мкМ.

Соединения по изобретению, таким образом, показаны для применения в качестве антипролиферативных/противовоспалительных и противораковых агентов при лечении пролиферативных/воспалительных расстройств и рака, например при подавлении заболеваний, связанных с опухолями, в частности воспалительных/пролиферативных кожных заболеваний и рака кожи, а также аутоимунных заболеваний, таких как псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит и родственные экзематозные дерматиты, себорейный дерматит, красный плоский лишай, пузырчатка, бычий пемфигоид, врожденный буллезный эпидермолиз, крапивница, ангионевротические отеки, васкулиты, эритемы, кожные эозинофиллии, красная волчанка, гнездная алопеция.

Конечно, для такого применения дозы будут различны в зависимости от, например, конкретного используемого соединения, способа введения и показанного лечения. Однако, в общем, удовлетворительные результаты получают, если соединения вводят в суточной дозе от примерно 1 мг/кг до примерно 30 мг/кг массы животного, приемлемо в виде разделенных доз от 2 до 4 раз в сутки. Для наиболее крупных млекопитающих суммарная суточная доза составляет от примерно 70 мг до примерно 2000 мг, при обычном введении, например в виде разделенных доз до 4 раз в сутки или в замедленной форме. Формы стандартной дозы содержат, например, от примерно 17,5 мг до примерно 1000 мг соединений в смеси с по меньшей мере одним твердым или жидким фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Соединения по изобретению могут вводиться способом, аналогичным известным стандартам для применения по таким показаниям. Соединения могут быть смешаны с традиционными химиотерапевтически приемлемыми носителями и разбавителями и, возможно, другими эксципиентами и могут вводиться, например, перорально, в таких формах, как таблетки и капсулы.

С другой стороны, соединения могут вводиться локально в таких традиционных формах, как мази или кремы, парентерально или внутривенно. Концентрации активного вещества будут, конечно, разниться в зависимости от, например, конкретно применяемого соединения, показанного лечения и природы формы. В общем, однако, получают удовлетворительные результаты, например, для форм локального введения в концентрациях от примерно 0,05 до примерно 5%, особенно от примерно 0,1 до 1% по массе.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, также составляет часть изобретения, так же как и способ их приготовления путем смешивания вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Данное изобретение также включает в себя соединения по изобретению для применения в качестве фармацевтических препаратов, особенно для профилактики или лечения кожных воспалительных и пролиферативных заболеваний и рака.

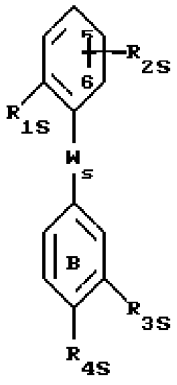
Данное изобретение дополнительно содержит способ профилактики или лечения воспалительных и пролиферативных кожных заболеваний и рака, при котором воздействуют терапевтически эффективным количеством соединения по изобретению на субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Соединения по изобретению формулы Is и особенно соединения формулы Iss являются особенно предпочтительными.

Соединения из примеров 6, 16 и 17, а именно 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил] -4-этил-хиназолин и, соответственно, соответствующие 4-метокси- и 4-метил-соединения, являются наиболее предпочтительными соединениями в качестве антипролиферативных/противовоспалительных и противоопухолевых агентов, особенно соединение Примера 6. Например, было установлено, что в вышеуказанном тесте 1 эти три соединения имеют $ИК_{50}$, составляющую примерно 10 нМ, в вышеприведенном тесте 2 $ИК_{50}$ составляет 10-200 нМ.

Формула изобретения:

1. Трехзамещенные фенильные производные формулы Is



где R_{1s} представляет собой гидроксил, алкил, содержащий 1 - 4 атома углерода, или алкоксил, содержащий 1 - 4 атома углерода;

R_{2s} представляет собой гидроксил или алкоксил, содержащий 1 - 4 атома углерода, и находящийся в 5- или 6-положении, причем R_{1s} и R_{2s} не являются одновременно гидроксилом;

а) W_s представляет собой $-CH_2CH_2-$;

R_{3s} представляет собой группу формулы $-COR_{6s}$, где R_{6s} представляет собой алкил, содержащий 1 - 4 атома углерода, алкоксил, содержащий 1 - 4 атома углерода, или аминогруппу;

R_{4s} представляет собой аминогруппу, алкиламиногруппу, содержащую 1 - 4 атома углерода, диалкиламиногруппу, каждая

RU 2164224 C2

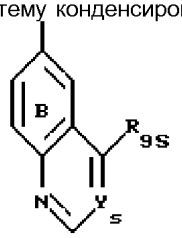
RU 2164224 C2

алкильная часть которой содержит независимо 1 - 4 атома углерода, алкилкарбониламиногруппу, алкильная часть которой содержит 1 - 4 атома углерода, или алкоксикарбониламиногруппу, алкоксильная часть которой содержит 1 - 4 атома углерода;

или

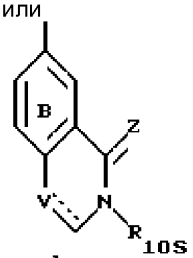
б) W_s представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2O-$ или -CH=CH-, причем атом азота или кислорода связан с кольцом B;

R_{3s} и R_{4s} вместе с кольцом B образуют систему конденсированных колец формулы



as

или



bs

где символ ---- обозначает простую или двойную связь;

R_{9s} представляет собой водород, алкилтиогруппу, содержащую 1 - 4 атома углерода, алкил, содержащий 1 - 4 атома углерода, амино-, диацетиламиногруппу, алкиламиногруппу, содержащую 1 - 4 атома углерода, гидроксил, алкоксил, содержащий 1 - 4 атома углерода, или меркаптогруппу;

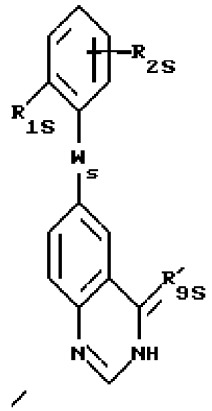
Y_s представляет собой N или CR_{11s}, где R_{11s} представляет собой водород или алкоксикарбонил, алкоксильная часть которого содержит 1 - 4 атома углерода,

R_{10s} представляет собой водород, алкил содержащий 1 - 4 атома углерода, или диалкоксибензил, алкоксильные части которого независимо содержат 1 - 4 атома углерода;

Z представляет собой O или S;

V представляет собой NH, если символ ---- обозначает простую связь, и N, если символ ---- обозначает двойную связь,

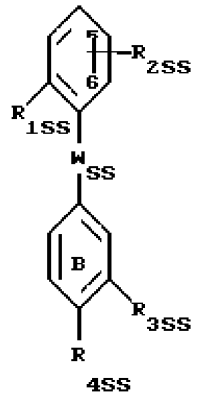
при условии, что, если R_{9s} представляет собой гидроксил или меркаптогруппу и Y_s представляет собой N, то соединения существуют предпочтительно в таутомерной форме формулы Its



где R'_{9s} представляет собой O или S,

в свободной форме или, если такие формы существуют, в форме соли.

2. Соединения по п.1 формулы Iss



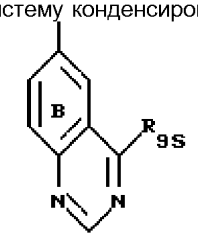
4SS

где R_{1ss} представляет собой гидроксил, алкил, содержащий 1 - 2 атома углерода, или алкоксил, содержащий 1 - 2 атома углерода;

R_{2ss} представляет собой гидроксил или алкоксил, содержащий 1 - 2 атома углерода, и находящийся в 5- или 6-положении, причем R_{1ss} и R_{2ss} не являются одновременно гидроксилом;

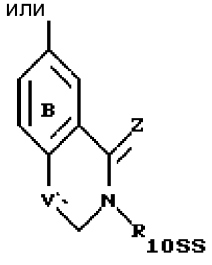
W_{ss} представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2O-$ или -CH=CH-, причем атом азота или кислорода связан с кольцом B;

R_{3ss} и R_{4ss} вместе с кольцом B образуют систему конденсированных колец формулы



ass

или



bss

где символ ---- обозначает простую или двойную связь;

RU 2164224 C2

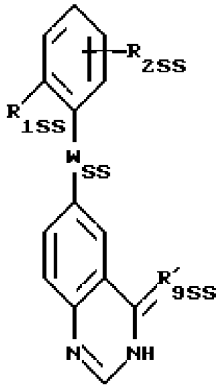
RU 2164224 C2

R_{9s} такой же, как определено в п.1;

R_{10ss} представляет собой водород, метил, 2,5-диметоксибензил или 2,6-диметоксибензил;

Z и V такие же, как определено в п.1,

причем, если R_{9s} представляет собой гидроксил или меркаптогруппу, то соединения существуют преимущественно в таутомерной форме формулы Itss



где R_{1ss} и R_{2ss} такие, как определено в этом пункте, и R'_{9ss} представляет собой кислород или серу,

в свободной форме или, если такие формы существуют, то в форме соли.

3. Соединение по п.1, выбранное из группы, представляющей собой 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил] -4-этилхиназолин, или 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил] -4-метоксихиназолин, или 6-[2-(2,5-диметоксифенил)этил]-4-метилхиназолин, в свободной форме или, если такие формы существуют, то в форме соли.

4. Фармацевтическая композиция, обладающая антипролиферативной активностью, содержащая соединение по пп.1 - 3 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Приоритет по пунктам:

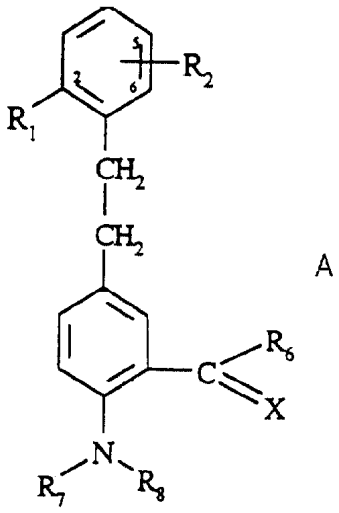
14.03.95 - по п.1, соединения группы а) и по п.4 фармацевтическая композиция, их содержащая;

23.03.95 - по п.1, соединения группы б)и по п.4 фармацевтическая композиция, их содержащая;

28.12.95 - уточнение притязаний по п.1.

RU 2164224 C2

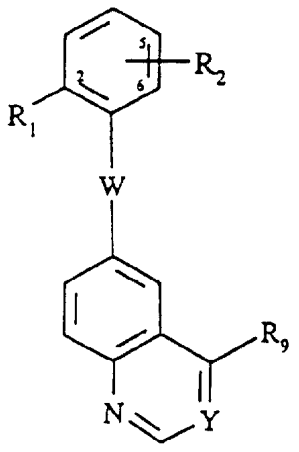
RU 2164224 C2



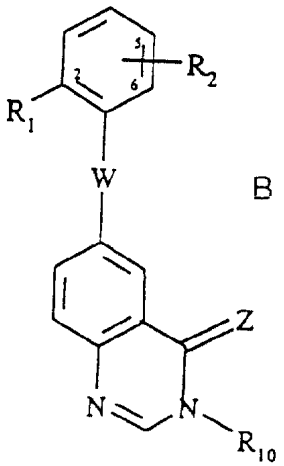
А

Таблица 1

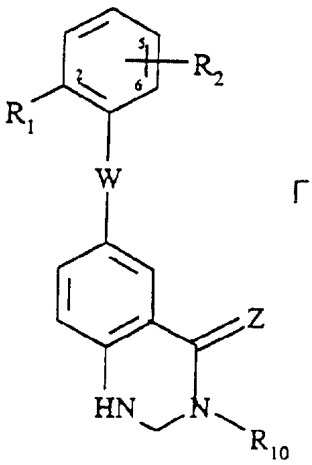
Прим.:	R_1	R_2	R_6	R_7	R_8	X	т. пл.:
2	OCH_3	5-OCH_3	O-nBu	Ac	H	O	58°
3	-"-	6-OCH_3	OCH_3	Ac	H	O	108°
4	-"-	5-OCH_3	CH_3	H	H	O	масло
5	-"-	-"-	NH_2	H	H	O	112°



Б



В



Г

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

Таблица 2

Пр:	форм.	W	R_1	R_2	Y	R_9	Z	R_{10}	т. пл.:
7	В	$-CH_2CH_2-$	OCH_3	5-OCH_3	-	-	O	H	157°
8	Б	-"-	-"-	-"-	N	OC_2H_5	-	-	80°
9	Б	-"-	-"-	-"-	N	NAc_2	-	-	118°
10	Б	-"-	-"-	6-OCH_3	N	OCH_3	-	-	133-135°
11	В	-"-	-"-	-"-	-	-	O	H	198-201°
12	Б	-"-	OH	5-OCH_3	N	OCH_3	-	-	176-180°
13	Б	-"-	OCH_3	-"-	N	$NHCH_3$	-	-	147-150°
14	Б	-"-	-"-	5-OH	N	OCH_3	-	-	174-176°
15	Б	-"-	-"-	5-OCH_3	N	H	-	-	78-80°
16	Б	-"-	-"-	-"-	N	OCH_3	-	-	62°
17	Б	-"-	-"-	-"-	N	CH_3	-	-	70°
18	Б	-"-	OC_2H_5	5-OC_2H_5	N	C_2H_5	-	-	80°
19	Б	-"-	C_2H_5	5-C_2H_5	N	-"-	-	-	42°
20	Б	-"-	OCH_3	6-OCH_3	N	-"-	-	-	104-108°

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

Таблица 3

Пр.	форм.	W	R_1	R_2	Z	R_{10}	Y	R_9	т. пл.
25	В	$-CH_2O-$	OCH_3	5-OCH_3	O	2,5-DMB	-	-	92°
26	В	$-CH_2O-$	OCH_3	6-OCH_3	O	2,6-DMB	-	-	167-170°
27	Б	$-CH_2O-$	OCH_3	6-OCH_3	-	-	N	OCH_3	170-172°

2,5-DMB = 2,5-диметоксибензил

2,6-DMB = 2,6-диметоксибензил

Таблица 4

Прим.	W	R_1	R_2	Y	R_9	Т. пл.
29	-CH=CH- (E)	OCH_3	5-OCH_3	N	C_2H_5	105°

Таблица 5

Прим.	форм.	W	R_1	R_2	Y	R_9	Z	R_{10}	т. пл.
31	В	$-CH_2CH_2-$	OCH_3	5-OCH_3	-	-	O	2,5-DMB	78-80°
32	В	$-CH_2O-$	-"-	-"-	-	-	O	CH_3	150°
33	Б	$-CH_2CH_2-$	-"-	-"-	$-C(=)-COOC_2H_5$	OCH_3	-	-	150-151°
34	В	-"-	-"-	6-OCH_3	-	-	O	2,6-DMB	140-142°

Таблица 6

Прим.	W	R_1	R_2	Z	R_{10}	т. пл.
36	$-CH_2CH_2-$	OCH_3	5-OCH_3	O	CH_3	110-112°

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2

Таблица 7

Пр.	форм.	W	R_1	R_2	Y	R_9	Z	R_{10}	т. пл.:
39	Б	$-CH_2CH_2-$	OCH_3	5-OCH_3	N	SCH_3	-	-	95°
40	В	-"-	-"-	-"-	-	-	S	H	185-190°

Таблица 8

Прим.	R_1	R_2	R_6	R_7	R_8	X	т. пл.
44	OCH_3	5-OCH_3	OCH_3	CH_3	CH_3	O	масло

Таблица 9

Прим.	R_1	R_2	R_6	R_7	R_8	X	т. пл.
46	OCH_3	6-OCH_3	OC_2H_5	Ac	H	O	87-90°

Таблица 10

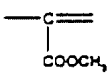
Пр.	W	R_1	R_2	Y	R_9	т. пл.
47	CH_2CH_2	OCH_3	5-OCH_3		OH	189-193°

Таблица 11

Пр.	R_1	R_2	R_6	R_7	R_8	X	т. пл.
49	OCH_3	6-OCH_3	OC_2H_5	H	H	O	53-55°
50	-"-	5-OCH_3	-"-	H	H	O	oil
51	-"-	6-OCH_3	OCH_3	H	H	O	90-93°

Таблица 11

Пр.	W	R_1	R^2	Y	R_9	т. пл.
53	$-CH_2CH_2-$	OCH_3	5-OCH_3	-CH=	OCH_3	масло

RU 2164224 C2

RU 2164224 C2