



(51) МПК
C07D 215/22 (2006.01) *C07F 9/6561* (2006.01)
C07D 215/233 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01) *A61K 31/4741* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
C07F 9/60 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013105151/04, 14.07.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.07.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.07.2010 US 61/364,760

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2014 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 20.05.2016 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Yu-Hsun Chang et al. "Design and Synthesis of 2-(3-Benzo[b]thienyl)-6,7-methylenedioxquinolin-4-one Analogues as Potent Antitumor Agents that Inhibit Tubulin Assembly" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.52, N15, 2009, 4883-4891. Leping Li et al. "Antitumor Agents. 150. 2',3',4',5',6,7-Substituted 2-Phenyl-4-quinolones and related Compounds: (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 15.02.2013

(86) Заявка РСТ:
US 2011/043985 (14.07.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/009519 (19.01.2012)Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-ПАТЕНТ"

(72) Автор(ы):

КО Шэн-Чу (TW),
ЛИ Ко-Хсыун (US),
ХУАН Ли-Цзяу (TW),
ЧОУ Ли-Чэн (TW),
У Тянь-Шун (TW),
ВЭЙ Тцзун-Дер (TW),
ЧУН Цзин-Гун (TW),
ЯН Джей-Сын (TW),
ХУАН Чи-Хун (TW),
ТСАЙ Мэн-Тун (TW)(73) Патентообладатель(и):
ТЭЙРКС, ИНК. (TW)

C 2

8

8

6

4

8

2

5

8

2

U

R

RU

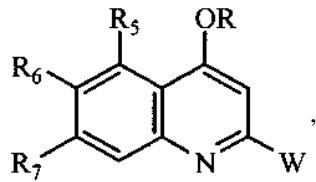
2 5 8 4 6 8 8

C 2

(54) СИНТЕЗ И ПРОТИВОРАКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АРИЛ И ГЕТЕРОАРИЛХИНОЛИНОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению формулы I и его фармацевтически приемлемым солям



Формула I

где R представляет собой водород, $\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{P}(\text{=O})(\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкиленфенил})_2$ или $\text{P}(\text{=O})(\text{OM})_2$; W представляет собой 2-галогенофенил, 3-галогенофенил или 4-галогенофенил; R_5 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкокси}$, гидроксил или OR_8 ; R_6 представляет собой гидроксил или $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкокси}$; R_7 представляет собой водород, гидроксил или $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкиленфенил}$; R_8 представляет собой $\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{P}(\text{=O})(\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкиленфенил})_2$ или $\text{P}(\text{=O})(\text{OM})_2$, и M представляет собой моновалентный ион металла;

или где R представляет собой водород, $\text{PO}(\text{OH})_2$

, $\text{P}(\text{=O})(\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкиленфенил})_2$ или $\text{P}(\text{=O})(\text{OM})_2$; W представляет собой 2-галогенофенил, 3-галогенофенил или 4-галогенофенил; R_5 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкокси}$, гидроксил или OR_8 ; R_6 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкокси}$; R_7 представляет собой гидроксил или $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкиленфенил}$; R_8 представляет собой $\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{P}(\text{=O})(\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкиленфенил})_2$ или $\text{P}(\text{=O})(\text{OM})_2$, и M представляет собой моновалентный ион металла. Соединения изобретения обладают противораковой активностью. Также изобретение относится к соединениям формулы I, значения радикалов которых представлены в формуле изобретения и к применению фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения изобретения для лечения рака. Технический результат: получены новые соединения, обладающие противораковой активностью. 5 н. и 12 з.п. ф-лы, 23 ил., 7 табл., 4 пр.

(56) (продолжение):

Their Synthesis, Cytotoxicity, and Inhibition of Tubulin Polymerization" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.37, N8, 1994, 1126-1135. WO 0226730 A2, 04.04.2002. WO 9610563 A1, 11.04.1996. WO 2008070176 A1, 12.06.2008. US 20050171138 A1, 04.08.2005. RU 2004112777 A, 27.10.2005.

R U 2 5 8 4 6 8 8 C 2

**R
U**

2 5 8 4 6 8 8

C 2

(19) RU (11) 2 584 688⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.

<i>C07D 215/22</i> (2006.01)	<i>C07F 9/6561</i> (2006.01)
<i>C07D 215/233</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4709</i> (2006.01)
<i>C07D 215/38</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4741</i> (2006.01)
<i>C07D 403/04</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>C07D 405/14</i> (2006.01)	
<i>C07D 413/04</i> (2006.01)	
<i>C07D 413/14</i> (2006.01)	
<i>C07D 491/056</i> (2006.01)	
<i>C07F 9/60</i> (2006.01)	
<i>C07F 9/6558</i> (2006.01)	

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2013105151/04, 14.07.2011

(24) Effective date for property rights:
14.07.2011

Priority:

(30) Convention priority:
15.07.2010 US 61/364,760

(43) Application published: 20.08.2014 Bull. № 23

(45) Date of publication: 20.05.2016 Bull. № 14

(85) Commencement of national phase: 15.02.2013

(86) PCT application:
US 2011/043985 (14.07.2011)(87) PCT publication:
WO 2012/009519 (19.01.2012)Mail address:
197101, Sankt-Peterburg, a/ja 128, "ARS-PATENT"

(72) Inventor(s):

KO SHen-CHu (TW),
 LI Ko-KHsyn (US),
 KHUAN Li-TSzjau (TW),
 CHOU Li-CHen (TW),
 U Tjan-SHun (TW),
 VEJ Ttszun-Der (TW),
 CHUN TSzin-Gun (TW),
 JAN Dzhej-Syn (TW),
 KHUAN CHi-KHun (TW),
 TSAJ Men-Tun (TW)

(73) Proprietor(s):

TAIRX, INC. (TW)

C2

8
8
4
6
8
2
5
8

RU

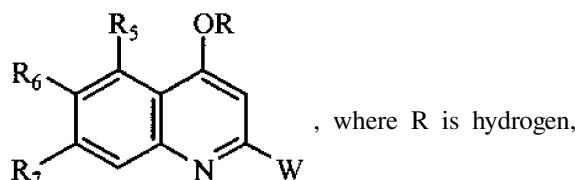
R
U
2
5
8
4
6
8
8C
2

(54) SYNTHESIS AND ANTICANCER ACTIVITY OF DERIVATIVES OF ARYL AND HETEROARYL QUINOLINES

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof



or $P(=O)(OM)_2$, and m is monovalent metal ion; or where R is hydrogen, $RO(OH)_2$, $P(=O)(O-(C_1-C_6)alcylenphenyl)_2$ or $P(=O)(OM)_2$; W represents 2-halogenphenyl, 3-halogenphenyl or 4-halogenphenyl; R_5 represents hydrogen, $(C_1-C_6)alkoxy$, hydroxyl or OR_8 ; R_6 is $(C_1-C_6)alkoxy$; R_7 is hydroxyl or $O-(C_1-C_6)alcylenphenyl$; R_8 represents $PO(OH)_2$, $P(=O)(O-(C_1-C_6)alcylenphenyl)_2$ or $P(=O)(OM)_2$, and m is monovalent metal ion. Disclosed compounds have anti-cancer activity. Invention also relates to compounds of formula I, radicals of which are presented in patent claim and to using pharmaceutical composition containing effective amount of compound of invention for treating cancer.

EFFECT: technical outcome is new compounds possessing anticancer activity.

$RO(OH)_2$, $P(=O)(O-(C_1-C_6)alcylenphenyl)_2$ or $P(=O)(OM)_2$; W represents 2-halogenphenyl, 3-halogenphenyl or 4-halogenphenyl; R_5 is $(C_1-C_6)alkoxy$, hydroxyl or OR_8 ; R_6 is hydroxyl or $(C_1-C_6)alkoxy$; R_7 represents hydrogen, hydroxyl or $O-(C_1-C_6)alcylenphenyl$; R_8 represents a $RO(OH)_2$, $P(=O)(O-(C_1-C_6)alcylenphenyl)_2$

17 cl, 23 dwg, 7 tbl, 4 ex

R U 2 5 8 4 6 8 8 C 2

R U 2 5 8 4 6 8 8 C 2

СВЕДЕНИЯ О РОДСТВЕННЫХ ЗАЯВКАХ

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США с серийным №61/364760, поданной 15 июля 2010 г., которая включена в данное описание во всей своей полноте посредством ссылки.

5 ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

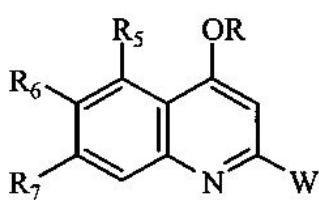
Настоящее изобретение в целом относится к производным и аналогам арил- и гетероарил-хинолинов и более конкретно к синтезу и применению производных и аналогов арил- и гетероарил-хинолинов, обладающих противораковой активностью.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 Ранее был синтезирован и идентифицирован ряд замещенных 2-фенилхинолин-4-онов (2-PQ) в качестве новых противораковых агентов. В процессе установления структурно-функциональной взаимосвязи (SAR) было обнаружено, что многие из этих соединений обладали сильно выраженной цитотоксичностью. Недавно при проведении оценки *in vivo* ряда 2-PQ с сильно выраженной цитотоксичностью превосходная 15 противоопухолевая активность была идентифицирована у 2-(2-фторфенил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-она (CHM-2133) и его фосфатного производного (CHM-2133-P) (ФИГ. 1). См. работы WO 2008/070176 A1 и Yu-Hsun Chang et al. (2009) "Design and Synthesis of 2-(3-Benzo[b]thienyl)-6,7-methylenedioxquinolin-4-one Analogues as Potent Antitumor Agents that Inhibit Tubulin Assembly" J. Med. Chem. 52, 4883-4891, каждая из 20 которых включена в данное описание во всей своей полноте посредством ссылки. Необходимость в открытии более сильнодействующих противораковых соединений все еще существует.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном из аспектов изобретение относится к соединению формулы I:



или его фармацевтически приемлемым соли, пролекарству, сольвату или метаболиту, где

35 R представляет собой водород, P(=O)(OH)₂, P(=O)(O(C₁-C₁₈)алкилен-(C₆-C₂₀)арил)₂, P(=O)(OH)(OM), P(=O)(OM)₂, P(=O)(O₂M), S(=O)(OH)₂, S(=O)(O(C₁-C₁₈)алкилен(C₆-C₂₀)арил)₂, S(=O)(OH)(OM), S(=O)(OM)₂;

М представляет собой моновалентный и двухвалентный (например, Mg, Ca) ион металла или ион алкиламмония (например, N[⊕]R);

40 W представляет собой (C₆-C₂₀)арил, (C₆-C₂₀)гетероарил, (C₁-C₁₈)алкил-(C₆-C₂₀)арил, (C₁-C₁₈)алкил(C₆-C₂₀)гетероарил, гидрокси(C₆-C₂₀)арил, гидрокси-(C₆-C₂₀)гетероарил, (C₁-C₁₈)алкокси(C₆-C₂₀)арил, (C₁-C₁₈)алкокси(C₆-C₂₀)гетероарил, (C₁-C₁₈)алкилендиокси(C₆-C₂₀)арил, (C₁-C₁₈)алкилендиокси(C₆-C₂₀)гетероарил, галогено(C₆-C₂₀)арил, галогено(C₆-C₂₀)гетероарил, (C₁-C₁₈)алкиламино(C₆-C₂₀)арил, (C₁-C₁₈)алкиламино(C₆-C₂₀)гетероарил, (C₁-C₁₈)циклоалкиламино(C₆-C₂₀)арил или (C₁-C₁₈)циклоалкиламино(C₆-C₂₀)гетероарил и их заместители OR₈;

R₅ представляет собой (C₁-C₁₈)алкокси, водород, гидроксил, O-(C₁-C₁₈)алкил(C₆-C₂₀)арил, галогено или OR₈, или R₅ и R₆ представляют собой (C₁-C₁₈)диокси при условии, что R₇ представляет собой водород;

5 R₆ представляет собой гидроксил, O-(C₁-C₁₈)алкил(C₆-C₂₀)арил, галогено, OR₈, (C₁-C₁₈)алкокси, (C₁-C₁₈)алкиламино или (C₁-C₁₈)циклоалкиламино, или R₆ и R₇ представляют собой (C₁-C₁₈)диокси при условии, что R₅ представляет собой водород;

R₇ представляет собой водород, галогено или OR₈, гидроксил или O-

10 (C₁-C₁₈)алкил(C₆-C₂₀)арил; и

R₈ представляет собой P(=O)(OH)₂, P(=O)(O(C₁-C₁₈)алкил(C₆-C₂₀)арил)₂, P(=O)(OH)(OM) или P(=O)(OM)₂, P(=O)(O₂M).

В одном из воплощений изобретения вышеупомянутый класс данных соединений ограничен тем условием, что если R₅ представляет собой гидроксил, тогда R₆ не 15 представляет собой (C₁)алкокси, и W не представляет собой 3-фторфенил.

В другом воплощении изобретения R₅ представляет собой гидроксил, R₆ представляет собой (C₁)алкокси, и W представляет собой 3-фторфенил.

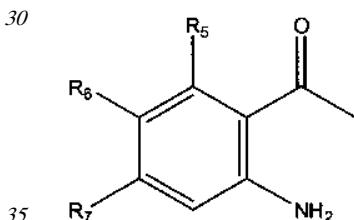
В другом аспекте изобретение относится к композиции, содержащей соединение,

20 которое упомянутое выше, и фармацевтически приемлемый носитель.

-3-

Кроме того, в другом аспекте изобретение относится к способу лечения опухолевого заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, которая упомянута выше. Стадия введения может быть 25 осуществлена in vivo или in vitro. В одном из воплощений субъектом является млекопитающее.

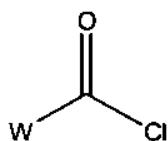
Еще в одном другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения, которое упомянутое выше, включающему приведение во взаимодействие соединения формулы II,



где R₅ представляет собой (C₁-C₁₈)алкокси, водород, гидроксил, O-(C₁-C₁₈)алкил(C₆-C₂₀)арил или OR₈, или R₅ и R₆ представляют собой (C₁-C₁₈)диокси 40 при условии, что R₇ представляет собой водород;

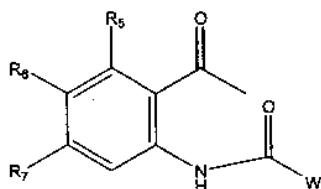
R₆ представляет собой гидроксил, (C₁-C₁₈)алкокси, O-(C₁-C₁₈)алкил(C₆-C₂₀)арил, (C₁-C₁₈)алкиламино или (C₁-C₁₈)циклоалкиламино, или R₆ и R₇ представляют собой (C₁-C₁₈)диокси при условии, что R₅ представляет собой водород;

45 R₇ представляет собой водород, гидроксил или O-(C₁-C₁₈)алкил(C₆-C₂₀)арил; и R₈ представляет собой водород; с соединением формулой III,



Формула III

в присутствии основания; где W представляет собой 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, бензо[d]-[1,3]диоксол-4-ил, 2,3-диметоксифенил, 2,5-диметоксифенил, 2-метоксифенил, 4-метоксифенил, 2-гидроксифенил, 3-гидроксифенил, 4-гидроксифенил, 2-бензилоксифенил, 3-бензилоксифенил, 4-бензилоксифенил, 4-бензилокси-3-метоксифенил, 3-бензилокси-5-метоксифенил, 4-гидрокси-3-метоксифенил, 5-гидрокси-2-метоксифенил, 2,5-дигидроксифенил, бензо[b]тиофен-3-ил, бензо[b]тиофен-2-ил, бензо[b]фуран-3-ил, нафта-1-ил, нафта-2-ил, хинолин-4-ил, хинолин-3-ил, хинолин-2-ил, хинолин-5-ил или антрацен-1-ил, с получением соединения формулы IV,



Формула IV

где

R представляет собой водород;

W представляет собой 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, бензо[d]-[1,3]диоксол-4-ил, 2,3-диметоксифенил, 2,5-диметоксифенил, 2-метоксифенил, 4-метоксифенил, 2-гидроксифенил, 3-гидроксифенил, 4-гидроксифенил, 2-бензилоксифенил, 3-бензилоксифенил, 4-бензилокси-3-метоксифенил, 3-бензилокси-5-метоксифенил, 4-гидрокси-3-метоксифенил, 5-гидрокси-2-метоксифенил, 2,5-дигидроксифенил, бензо[b]тиофен-3-ил, бензо[b]тиофен-2-ил, бензо[b]фуран-3-ил, нафта-1-ил, нафта-2-ил, хинолин-4-ил, хинолин-3-ил, хинолин-2-ил, хинолин-5-ил или антрацен-1-ил;

R₅ представляет собой водород, метокси, гидроксил, O-бензил или OR₈, или R₅ и R₆ представляют собой метилендиокси при условии, что R₇ представляет собой водород;

R₆ представляет собой N,N-диметиламино, гидроксил, O-бензил,

метокси, N-морфолино или N-пирролидино, или R₆ и R₇ представляют собой метилендиокси при условии, что R₅ представляет собой водород;

R₇ представляет собой водород, гидроксил или O-бензил; и

R₈ представляет собой водород; и

приведение во взаимодействие соединения формулы IV с основанием с получением соединения формулы I.

Способ также может включатьdealкилирование соединения формулы I.

Dealкилированное или недеалкилированное соединение формулы I далее может быть приведено во взаимодействие с тетрабензилпирофосфатом (Способ А) или

дibenзилфосфитом (Способ В) с получением соединения формулы I, где R представляет собой P(=O)(OCH₂Ph)₂, в результате обработки которого спиртом получается

монофосфат. Монофосфорную кислоту получали посредством каталитического гидрирования монофосфата. Монофосфорную кислоту далее можно привести во

взаимодействие с карбонатом металла с получением соединения формулы I, где R представляет собой P(=O)(OH)(OM) или P(=O)(OM)₂, где M представляет собой моновалентный ион металла.

Эти и другие аспекты будут понятны из следующего далее описания

⁵ предпочтительного воплощения в сочетании со следующими далее графическими материалами, хотя в нем могут быть выполнены изменения и модификации без отклонения от сущности и объема новых концепций изобретения.

¹⁰ Прилагаемые графические материалы иллюстрируют одно или более воплощений изобретения и вместе с описанием служат для объяснения принципов изобретения. Там, где это возможно, во всех графических материалах используются одни и те же ссылочные номера для обозначения одних и тех же или похожих элементов воплощения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1 показаны структуры замещенных 2-фенилхинолин-4-онов (2-PQ) СНМ-2133 и СНМ-2133-P-Na.

¹⁵ На ФИГ. 2 показаны структуры целевых соединений 16-21 и 37-45.

На ФИГ. 3А-3С для соединения 38 показано различие в проявлениях активности в отношении 60 клеточных линий рака человека. MG-MID: средние значения величин log X (X=GI₅₀ (концентрация, вызывающая 50% ингибирования роста), TGI (концентрация, вызывающая полное ингибирование роста) и LC₅₀ (концентрация, вызывающая 50% клеточной гибели). Показатель "дельта": логарифм разности между MG-MID и log X для наиболее чувствительной клеточной линии. Диапазон: логарифм разности между log X для наиболее устойчивой клеточной линии и log X для наиболее чувствительной клеточной линии.

²⁵ На ФИГ. 4А-4F показаны: (A) профили зависимости среднего объема опухоли от времени, (B) профили зависимости средней массы опухоли от времени и (C) профили зависимости средней массы тела от времени у Нер3В-ксенотрансплантированных бестимусных мышей (n=11) после в/в (внутривенного) введения доксорубицина в дозе 5 мг/кг (1x/сут) и соединения 49 в дозе 7,5, 15 и 30 мг/кг (2x/сут) в течение пяти суток за одну неделю в продолжение четырех следующих друг за другом недель; (D) профили зависимости среднего объема опухоли от времени, (E) профили зависимости средней массы опухоли от времени и (F) профили зависимости средней массы тела от времени у Нер3В-ксенотрансплантированных бестимусных мышей (n=11) после перорального введения доксорубицина в дозе 10 мг/кг (1x/сут) и соединения 49 в дозе 7,5, 15 и 30 мг/кг (2x/сут) в течение пяти суток за одну неделю в продолжение четырех следующих друг за другом недель.

³⁰ На ФИГ. 5А-5F показаны: (A) профили зависимости среднего объема опухоли от времени, (B) профили зависимости средней массы опухоли от времени и (C) профили зависимости средней массы тела от времени у Нер3В-ксенотрансплантированных бестимусных мышей (n=11) после перорального введения доксорубицина в дозе 5 мг/кг (1x/сут) и соединения 52 в дозе 7,5, 15 и 30 мг/кг (1x/сут) в течение пяти суток за одну неделю в продолжение четырех следующих друг за другом недель; (D) профили зависимости среднего объема опухоли от времени, (E) профили зависимости средней массы опухоли от времени и (F) профили зависимости средней массы тела от времени у Нер3В-ксенотрансплантированных бестимусных мышей (n=11) после внутривенного введения доксорубицина в дозе 10 мг/кг (1x/сут) и соединения 52 в дозе 7,5, 15 и 30 мг/кг (1x/сут) в течение пяти суток за одну неделю в продолжение четырех следующих друг за другом недель.

На ФИГ. 6А-6С показаны: (А) профили зависимости среднего объема опухоли от времени, (В) профили зависимости средней массы опухоли от времени и (С) профили зависимости средней массы тела от времени у Нер3В-ксенотрансплантированных бестимусных мышей (n=6) после п/о (перорального) введения доксорубицина в дозе 10 мг/кг и соединения 147 в дозе 7,5, 15 и 30 мг/кг в течение пяти суток за одну неделю в продолжение четырех следующих друг за другом недель.

На ФИГ. 7А-7С показаны: (А) профили зависимости среднего объема опухоли от времени, (В) профили зависимости средней массы опухоли от времени и (С) профили зависимости средней массы тела от времени у Нер3В-ксенотрансплантированных бестимусных мышей (n=6) после в/в введения доксорубицина в дозе 10 мг/кг и соединения 147 в дозе 7,5, 15 и 30 мг/кг в течение пяти суток за одну неделю в продолжение четырех следующих друг за другом недель.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Средний специалист в данной области техники легко определит, что фармацевтические композиции и способы, изложенные в данном описании, могут быть изготовлены и осуществлены на практике путем применения известных в области фармацевтики методик. Они включают, например, если не указано иное, традиционные методы фармацевтических наук, включая конструирование фармацевтических лекарственных форм, разработку лекарственных средств, фармакологию, методы органической химии и наук о полимерах. См. в основном, например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, (2005).

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Как правило, термины, примененные в этом описании, имеют свои обычные значения, используемые в данной области техники, в контексте изобретения и в конкретном контексте, где каждый термин применяется. Некоторые термины, которые используются для описания данного изобретения, обсуждаются ниже или где-либо еще в данном описании, чтобы дать дополнительное разъяснение практикующему специалисту в отношении описания изобретения. Для удобства, некоторые термины могут быть выделены, например с использованием курсива и/или кавычек. Применение выделения не влияет на объем и значение термина; объем и значение термина остаются теми же самыми в том же контексте, является он выделенным или нет. Следует иметь ввиду, что об одном и том же можно сказать более чем одним способом. Следовательно, для одного или нескольких терминов, рассматриваемых в настоящем описании, могут быть использованы альтернативный язык и синонимы, равно как и должно быть установлено какое-либо особое значение вне зависимости от того, разъясняется либо рассматривается термин в настоящем описании или нет. Для некоторых терминов приведены синонимы. Перечисление одного или более синонимов не исключает применения других синонимов. Повсеместное использование примеров в этом описании, включая примеры всех терминов, рассмотренных в данном описании, является всего лишь иллюстративным и ни в коей мере не ограничивает объем и значение изобретения или любого взятого в качестве примера термина. Аналогичным образом, изобретение не ограничено различными воплощениями, приведенными в этом описании.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном описании, имеют то же самое значение, которое обычно понимается средним специалистом в области техники, к которой это изобретение принадлежит. В случае разногласия, настоящий документ, включая определения, будет обеспечивать контроль.

Как использовано в данном описании, термин "около", "примерно" или "приблизительно" в общем случае будет обозначать нахождение в пределах 20

процентов, предпочтительно в пределах 10 процентов и более предпочтительно в пределах 5 процентов от данного значения или диапазона значений. Численные величины, приведенные в данном описании, являются приблизительными, то есть термин "около", "примерно" или "приблизительно" может подразумеваться, даже если он прямо не указан.

⁵ Термин "и/или" относится к любой из позиций, к любой комбинации позиций или всем позициям, с которыми этот термин сочетается.

Формы единственного числа (по англ. "a", "an" и "the") включают ссылку на множественное число, если контекст явно не обуславливает иное. Формула изобретения ¹⁰ может быть исправлена с целью исключения любого возможного элемента. По сути, это утверждение призвано служить основой для упомянутого выше использования такой "исключающей" терминологии, как "исключительно", "только" и тому подобное, применительно к перечислению элементов пунктов формулы изобретения или использованию "негативного" признака.

¹⁵ Конкретные и предпочтительные значения, перечисленные ниже для радикалов, заместителей и диапазонов, приведены только для иллюстрации; они не исключают другие определенные установленные значения или другие значения в пределах установленных диапазонов для радикалов и заместителей.

Термин "введение" относится к способу размещения устройства в желаемом месте.

²⁰ Размещение устройства может быть осуществлено любым фармацевтически приемлемым способом, как например, посредством проглатывания, удержания его в ротовой полости до тех пор, пока лекарственное средство не высвободится, размещения его в щечной полости, введения, имплантации, фиксации и т.д. Эти и другие способы введения известны в данной области.

²⁵ Термин "противораковое средство" относится к агенту, который либо ингибирует рост раковых клеток, либо вызывает смерть раковых клеток. Известные противораковые средства включают, например, нуклеотидные и нуклеозидные аналоги, вспомогательные противоопухолевые агенты, алкилирующие агенты и т.д. См. Physician's Desk Reference. 55th Edition, Medical Economics, Montvale, NJ, USA (2001).

³⁰ Термин "амино" относится к -NH₂. Аминогруппа возможно может быть замещенной, как определено в данном описании для термина "замещенный". Термин "алкиламино" относится к -NR₂, где по меньшей мере один R представляет собой алкил, а второй R представляет собой алкил или водород. Термин "ациламино" относится к N(R)C(=O)R, где каждый R независимо представляет собой водород, алкил или арил.

Термин "алкил" относится к C₁-C₁₈углеводороду, содержащему обычные, вторичные, третичные или входящие в цикл атомы углерода. Примерами являются метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-метил-1-пропил (изобутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (вторбутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (трет-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил.

⁴⁰ Алкил может представлять собой моновалентный углеводородный радикал, как описано и подтверждено примерами выше, или может представлять собой двухвалентный углеводородный радикал (т.е. алкилен).

Алкил возможно может быть замещен одним или более чем одним алcoxси, галогено, галогеноалкилом, гидрокси, гидроксиалкилом, арилом, гетероарилом, гетероциклом, циклоалкилом, алканоилом, алcoxискарбонилом, амино, имино, алкиламино, ациламино,

нитро, трифторметилом, трифторметокси, карбокси, карбоксиалкилом, кето, тиоксо, алкилтио, алкилсульфинилом, алкилсульфонилом, циано, ацетамидо, ацетокси, ацетилом, бензамидо, бензолсульфинилом, бензолсульфонамило, бензолсульфонилом, бензолсульфониламино, бензоилом, бензоиламино, бензоилокси, бензилом, бензилокси, 5 бензилоксикарбонилом, бензилтио, карбамоилом, карбаматом, изоцианато, сульфамоилом, сульфинамоилом, сульфино, сульфо, сульфоамино, тиосульфо, NR^xR^y и/или $COOR^x$, где каждый R^x и R^y независимо представляют собой Н, алкил, алкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или гидрокси. Алкил возможно может быть прерван одним или более чем одним радикалом: непероксидным окси (-O-), тио (-S-), 10 амино (-N(H)-), метилендиокси (- OCH_2O-), карбонилом (-C(=O)-), карбокси (-C(=O)O-), карбонилдиокси (-OC(=O)O-), карбоксилато (-OC(=O)-), имином (C=NH), сульфинилом (SO) или сульфонилом (SO₂). Помимо этого, алкил возможно может быть по меньшей мере частично ненасыщенным, при этом получается алкенил.

15 Термин "алкилен" относится к насыщенному, имеющему разветвленную или прямую цепь либо циклическому углеводородному радикалу из 1-18 атомов углерода, и содержащему два моновалентных радикальных центра, образующихся путем удаления двух атомов водорода у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода исходного алкана. Типичные алкиленовые радикалы включают, но не ограничиваются 20 этим: метилен (-CH₂-) 1,2-этилен (-CH₂CH₂-), 1,3-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) и тому подобное.

25 Алкилен возможно может быть замещен одним или более чем одним алcoxиси, галогено, галогеноалкилом, гидрокси, гидроксиалкилом, арилом, гетероарилом, гетероциклом, циклоалкилом, алканоилом, алcoxисикарбонилом, амино, имино, алкиламино, ациламино, нитро, трифторметилом, трифторметокси, карбокси, карбоксиалкилом, кето, тиоксо, алкилтио, алкилсульфинилом, алкилсульфонилом, циано, ацетамидо, ацетокси, ацетилом, бензамило, бензолсульфинилом, бензоилом, бензоиламино, бензоилокси, бензилом, бензилокси, 30 бензилоксикарбонилом, бензилтио, карбамоилом, изоцианато, сульфамоилом, сульфинамоилом, сульфино, сульфоамино, тиосульфо, NR^xR^y и/или $COOR^x$, где каждый R^x и R^y независимо представляет собой Н, алкил, алкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или гидрокси. Помимо этого, алкилен возможно может быть прерван одним или более чем 35 одним радикалом: непероксидным окси (-O-), тио (-S-), амино (-N(H)-), метилендиокси (- OCH_2O-), карбонилом (-C(=O)-), карбокси (-C(=O)O-), карбонилдиокси (-OC(=O)O-), карбоксилато (-OC(=O)-), имином (C=NH), сульфинилом (SO) или сульфонилом (SO₂). Кроме того, алкилен возможно может быть по меньшей мере частично ненасыщенным, 40 при этом получается алкенилен.

45 Термин "алкенилен" относится к ненасыщенному, имеющему разветвленную или прямую цепь, либо циклическому углеводородному радикалу из 2-18 атомов углерода, и содержащему два моновалентных радикальных центра, образующихся путем удаления двух атомов водорода у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода исходного алкен. Типичные алкениленовые радикалы включают, но не ограничиваются этим: 1,2-этенилен (-CH=CH-).

Алкенилен возможно может быть замещен одним или более чем одним алcoxиси, галогено, галогеноалкилом, гидрокси, гидроксиалкилом, арилом, гетероарилом, гетероциклом, циклоалкилом, алканоилом, алcoxисикарбонилом, амино, имино,

алкиламино, ациламино, нитро, трифторметилом, трифторметокси, карбокси, карбоксиалкилом, кето, тиоксо, алкилтио, алкилсульфинилом, алкилсульфонилом, циано, ацетамидо, ацетокси, ацетилом, бензамило, бензолсульфинилом, бензолсульфонамило, бензолсульфонилом, бензолсульфонамино, бензоилом, 5 бензоиламино, бензоилокси, бензилом, бензилокси, бензилоксикарбонилом, бензилтио, карбамоилом, карbamатом, изоцианато, сульфамоилом, сульфинамоилом, сульфино, сульфо, сульфоамино, тиосульфо, $NR^X R^Y$ и/или $COOR^X$, где каждый R^X и R^Y независимо 10 представляет собой H, алкил, алкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или гидрокси. Помимо этого, алкенилен возможно может быть прерван одним или более чем одним радикалом: непероксидным окси (-O-), тио (-S-), амино (-N(H)-), метилендиокси (-OCH₂O-), карбонилом (-C(=O)-), карбокси (-C(=O)O-), карбонилдиокси (-OC(=O)O-), карбоксилато (-OC(=O)-), имином (C=NH), сульфинилом (SO) или сульфонилом (SO₂).

15 Термин "алкокси" относится к группе алкил-O-, где алкил определен в данном описании. Предпочтительные алкоксигруппы включают, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси, 1,2-диметилбутокси и тому подобное.

20 Алкокси возможно может быть замещен одним или более чем одним галогено, галогеноалкилом, гидрокси, гидроксиалкилом, арилом, гетероарилом, гетероциклом, циклоалкилом, алканоилом, алкоксикарбонилом, амино, имино, алкиламино, ациламино, нитро, трифторметилом, трифторметокси, карбокси, карбоксиалкилом, кето, тиоксо, алкилтио, алкилсульфинилом, алкилсульфонилом, циано, ацетамило, ацетокси, ацетилом, бензамило, бензолсульфинилом, бензолсульфонамило, бензолсульфонилом, 25 бензолсульфониламино, бензоилом, бензоиламино, бензоилокси, бензилом, бензилокси, бензилоксикарбонилом, бензилтио, карбамоилом, карbamатом, изоцианато, сульфамоилом, сульфинамоилом, сульфино, сульфоамино, тиосульфо, $NR^X R^Y$ и/или $COOR^X$, где каждый R^X и R^Y независимо 30 представляет собой H, алкил, алкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или гидрокси.

35 Термин "арил" относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе из 6-20 атомов углерода, имеющей одинарное кольцо (например, фенил) или множественные конденсированные (слитые) кольца, где по меньшей мере один кольцо является ароматическим (например, нафтил, дигидрофенантренил, флуоренил или антрил). Предпочтительные арилы включают фенил, нафтил и тому подобное. Арил возможно может представлять собой двухвалентный радикал, при этом получается арилен.

40 Арил возможно может быть замещен одним или более чем одним алкилом, алкенилом, алкокси, галогено, галогеноалкилом, гидрокси, гидроксиалкилом, арилом, гетероарилом, гетероциклом, циклоалкилом, алканоилом, алкоксикарбонилом, амино, имино, алкиламино, ациламино, нитро, трифторметилом, трифторметокси, карбокси, карбоксиалкилом, кето, тиоксо, алкилтио, алкилсульфинилом, алкилсульфонилом, циано, ацетамило, ацетокси, ацетилом, бензамило, бензолсульфинилом, бензолсульфонамило, бензоилом, бензоиламино, бензоилокси, бензилом, бензилокси, бензилоксикарбонилом, бензилтио, карбамоилом, карbamатом, изоцианато, сульфамоилом, сульфинамоилом, сульфино, сульфоамино, тиосульфо, $NR^X R^Y$ и/или $COOR^X$, где каждый R^X и R^Y независимо 45 представляет собой H, алкил, алкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или

гидрокси.

Термин "карбоцикл" относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, имеющему 3-8 атомов углерода в виде моноцикла, 7-12 атомов углерода в виде бицикла и примерно до 30 атомов углерода в виде полицикла. Моноциклические 5 карбоцикли обычно имеют 3-6 кольцевых атомов, в еще более типичном случае 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические карбоцикли имеют 7-12 кольцевых атомов, например, организованных в виде системы бицикло[4,5]-, -[5,5]-, -[5,6]- или -[6,6]-, либо 10 или 10 кольцевых атомов, организованных в виде системы бицикло[5,6]- или -[6,6]-. Примеры карбоциклов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-10-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, фенил, спирит и нафтил. Карбоцикл возможно может быть замещен, как описано выше для алкильных групп.

Термин "карбоксил" относится к -COOH.

Если конкретная стереохимическая или изомерная форма не указана специально, то

15 подразумеваются все хиральные, диастереомерные, рацемические формы структуры. Соединения, используемые в настоящем изобретении, могут включать обогащенные или разрешенные оптические изомеры при любом или при всех асимметрических атомах, что очевидно из описания, с любой степенью обогащения. Как рацемические, так и диастереомерные смеси, а также индивидуальные оптические изомеры могут быть 20 выделены или синтезированы по существу не содержащими своих энантиомерных или диастереомерных партнеров, и все они находятся в пределах объема данного изобретения.

Термин "химически допустимый" относится к организации связывания или соединению, и при этом не нарушаются общепринятые правила структуры органических 25 соединений; например, структура, находящаяся в пределах притязаний, которая будет содержать в некоторых ситуациях пятивалентный атом углерода, не существующий в природе, будет пониматься как несоответствующая данному пункту патентной заявки.

Если специально оговаривается, что заместителем является атом или атомы определенного типа или "связь", то имеется в виду конфигурация, когда данный 30 заместитель представляет собой такую "связь", что группы, которые непосредственно примыкают к этому определенному заместителю, напрямую соединены друг с другом с образованием химически допустимой конфигурации связи.

Фраза "соединения по изобретению" относится к соединениям формулы I и их 35 фармацевтически приемлемым энантиомерам, диастереомерам и солям. Аналогично подразумевается, что ссылки на промежуточные соединения охватывают их соли, когда это позволяет контекст.

Термин "циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам из 3-20 атомов углерода, имеющим одно циклическое кольцо или множественные конденсированные кольца. Такие циклоалкильные группы включают, в качестве примера, структуры, 40 содержащие одно кольцо, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и тому подобное, или структуры с множественными кольцами, такие как адамантанил и тому подобное.

Циклоалкил возможно может быть замещен одним или более чем одним алкилом, алкенилом, алкокси, галогено, галогеноалкилом, гидрокси, гидроксиалкилом, арилом, 45 гетероарилом, гетероциклом, циклоалкилом, алканоилом, алкооксикарбонилом, амино, имино, алкиламино, ациламино, нитро, трифторметилом, трифторметокси, карбокси, карбоксиалкилом, кето, тиоксо, алкилтио, алкилсульфинилом, алкилсульфонилом, циано, ацетамидо, ацетокси, ацетилом,ベンзамидо,ベンзолсульфинилом,

бензолсульфонамило, бензолсульфонилом, бензолсульфониламино, бензоилом, бензоиламино, бензоилокси, бензилом, бензилокси, бензилоксикарбонилом, бензилтио, карбамоилом, карбаматом, изоцианато, сульфамоилом, сульфинамоилом, сульфино, сульфо, сульфоамино, тиосульфо, NR^xR^y и/или $COOR^x$, где каждый R^x и R^y независимо 5 представляет собой H, алкил, алкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или гидрокси.

Циклоалкил возможно может быть по меньшей мере частично ненасыщенным, при этом получается циклоалкенил. Кроме этого, циклоалкил возможно может быть 10 двухвалентным радикалом, при этом получается циклоалкилен.

Термин "доставка" относится к высвобождению лекарственного средства из устройства, содержащего указанное лекарственное средство, в среду, окружающую данное устройство. Среда, в которую таким образом высвобождается лекарственное 15 средство, может представлять собой или не представлять собой окончательное место проявления активности указанного лекарственного средства. В некоторых случаях, может потребоваться транспортирование высвобождаемого лекарственного средства в окончательное место проявления его активности.

Термин "производное или аналог" соединения относится к химически 20 модифицированному соединению, в котором имеется химическая модификация одной или более чем одной функциональной группы соединения и/или ароматической, алициклической или гетероциклической структуры, если они присутствуют. Тем не 25 менее ожидается, что производное или аналог сохраняют фармакологическую активность соединения, из которого они происходят.

Термин "эффективное количество" относится к количеству, достаточному для 25 достижения полезных или желаемых результатов. Эффективное количество может быть введено за один или более актов введения, наружного применения или дозирования. Определение эффективного количества для заданного введения находится в компетенции среднего специалиста в области фармацевтики.

Подразумевается, что термин "замещенный" указывает на то, что в промежутке 30 между двумя или более соседними атомами углерода и атомами водорода, с которыми они соединены (например, метил (CH_3), метилен (CH_2) или метин (CH)), указанными в выражении, использующем термин "прерванный", помещается "вставка", выбранная из указанных(ой) групп(ы), при условии, что обычная валентность у каждого из 35 указанных атомов не нарушается и что в результате такого прерывания получается стабильное соединение. Такие подходящие указанные группы включают, например, одну или более непероксидную группу окси (-O-), тио (-S-), амино (-N(H)-), метилендиокси (- OC_2H_4O-), карбонил (-C(=O)-), карбокси (-C(=O)O-), карбонилдиокси (-OC(=O)O-), карбоксилато (-OC(=O)-), имин ($C=NH$), сульфинил (SO) и сульфонил (SO_2).

Термин "галогено" относится к группам фторо, хлоро, бромо и иodo. Аналогично, 40 термин "галоген" относится к фтору, хлору, брому и йоду.

Термин "галогеноалкил" относится к алкилу, как он определен в данном описании, замещенному 1-4 группами галогено, как они определены в данном описании, которые могут быть одинаковыми или разными. Репрезентативные галогеноалкильные группы включают, в качестве примера, трифторметил, 3-фтордодецил, 12,12,12-трифтордодецил, 45 2-бромоктил, 3-бром-6-хлоргептил и тому подобное.

Термин "гетероарил" определен в данном описании как моноциклическая, бициклическая или трициклическая кольцевая система, содержащая один, два или три ароматических кольца и содержащая в ароматическом кольце по меньшей мере один

атом азота, кислорода или серы, и которая может быть незамещенной или замещенной. Гетероарил возможно может быть двухвалентным радикалом, при этом получается гетероарилен.

Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, 2Н-пирролил,
 5 3Н-индолил, 4Н-хинолизинил, 4Н-карбазолил, акридинил, бензо[b]тиенил,
 бензотиазолил, β-карболинил, карбазолил, хроменил, циннолинил дibenzo[b,d]фуранил,
 фуразинил, фурил, имидазолил, имидизолил, индазолил, индолизинил, индолил,
 изобензофуранил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, нафтиридинил,
 10 нафто[2,3-*b*], оксазолил, перимидинил, фенантридинил, фенантролинил, фенарсазинил,
 феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил,
 15 пуринил, пиридинил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридинил, пирамидинил,
 пирролил, хиназолинил, хинолил, хиноксалинил, тиадиазолил, тиантренил, тиазолил,
 тиенил, триазолил и ксантенил. В одном из воплощений термин "гетероарил" означает
 20monoциклическое ароматическое кольцо, содержащее пять или шесть кольцевых атомов,
 содержащее атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из
 группы, состоящей из непероксидного кислорода, серы и N(Z), где Z отсутствует или
 представляет собой Н, О, алкил, фенил или бензил. В другом воплощении гетероарил
 обозначает орто-конденсированный бициклический гетероцикл, образованный примерно
 25восемью-десятью кольцевыми атомами, в частности бензопроизводное, или систему,
 полученную путем конденсации с ним пропиленового или тетраметиленового
 дирадикала.

Гетероарил возможно может быть замещен одним или более чем одним алкилом,
 алкенилом, алкокси, галогено, галогеноалкилом, гидрокси, гидроксиалкилом, арилом,
 25гетероарилом, гетероциклом, циклоалкилом, алканоилом, алкоксикарбонилом, амино,
 имино, алкиламино, ациламино, нитро, трифторметилом, трифторметокси, карбокси,
 карбоксиалкилом, кето, тиоксо, алкилтио, алкилсульфинилом, алкилсульфонилом,
 циано, ацетамидо, ацетокси, ацетилом, бензамидо, бензолсульфинилом,
 30бензолсульфонамидо, бензолсульфонилом, бензолсульфониламино, бензоилом,
 бензоиламино, бензоилокси, бензилом, бензилокси, бензилоксикарбонилом, бензилтио,
 карбамоилом, карбаматом, изоцианато, сульфамоилом, сульфинамоилом, сульфино,
 сульфо, сульфоамино, тиосульфо, NR^XR^Y и/или COOR^X, где каждый R^X и R^Y независимо
 35представляет собой Н, алкил, алкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или
 гидрокси.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклил" относится к насыщенной или частично
 40ненасыщенной кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом,
 выбранный из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, и возможно замещенный
 алкилом или группой C(=O)OR^b, где R^b представляет собой водород или алкил. В
 типичном случае гетероцикл представляет собой моноциклическую, бициклическую
 45или трициклическую группу, содержащую один или более гетероатомов, выбранных
 из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Гетероциклическая группа также
 может содержать группу оксо (=O), присоединенную к кольцу. Неограничивающие
 примеры гетероциклических групп включают 1,3-дигидробензофuran, 1,3-диоксолан,
 1,4-диоксан, 1,4-дитиан, 2Н-пиран, 2-пиразолин, 4Н-пиран, хроманил, имидазолидинил,
 имидазолинил, индолинил, изохроманил, изоиндолинил, морфолин, пиперазинил,
 пиперидин, пиперидил, пиразолидин, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидин,
 пирролин, хинуклидин и тиоморфолин. Гетероцикл возможно может быть
 двухвалентным радикалом, при этом получается гетероциклен.

Гетероцикл возможно может быть замещен одним или более чем одним алкилом,

алкенилом, алкокси, галогено, галогеноалкилом, гидрокси, гидроксиалкилом, арилом, гетероарилом, гетероциклом, циклоалкилом, алканоилом, алcoxикарбонилом, амино, имино, алкиламино, ациламино, нитро, трифторметилом, трифторметокси, карбокси, карбоксиалкилом, кето, тиоксо, алкилтио, алкилсульфинилом, алкилсульфонилом, 5 циано, ацетамидо, ацетокси, ацетилом, бензамидо, бензолсульфинилом, бензолсульфонамило, бензолсульфонилом, бензолсульфониламино, бензоилом, бензоиламино, бензоилокси, бензилом, бензилокси, бензилоксикарбонилом, бензилтио, карбамоилом, карбаматом, изоцианато, сульфамоилом, сульфинамоилом, сульфино, 10 сульфо, сульфоамино, тиосульфо, $NR^X R^Y$ и/или $COOR^X$, где каждый R^X и R^Y независимо 15 представляет собой H, алкил, алкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или гидрокси.

Примеры азот-содержащих гетероциклов и гетероарилов включают, но не ограничиваются этим, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридин, 15 пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол, пуурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтилпиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, фенантролин, изотиазол, феназин, изоксазол, феноксазин, фенотиазин, имидазолидин, имидазолин, пиперидин, пиперазин, индолин, морфолино, пиперидинил, тетрагидрофуранил и тому подобное, а также N-аллокси- 20 азот-содержащие гетероциклы.

Термин "гидрат" относится к комплексу, где молекулой растворителя является молекула воды.

Термины "включают", "например", "такие как" и тому подобное используются иллюстративно и не предусматриваются для ограничения настоящего изобретения.

Термин "прерван(ный)" указывает на то, что между двумя соседними атомами углерода (и атомами водорода, с которыми они соединены (например, метил (CH_3), метилен (CH_2) или метин (CH)) конкретной углеродной цепи вставлена другая группа, которая упоминается в выражении, использующем термин "прерван(ный)", при условии, что обычная валентность у каждого из указанных атомов не нарушается и что в результате такого прерывания получается стабильное соединение. Подходящие группы, которые могут прерывать углеродную цепь, включают, например, одну или более непероксидную группу окси (-O-), тио (-S-), амино (-N(H)-), метилендиокси (-OCH₂O-), карбонил (-C(=O)-), карбокси (-C(=O)O-), карбонилдиокси (-OC(=O)O-), карбоксилато (-OC(=O)-), имин (C=NH), сульфинил (SO) и сульфонил (SO₂). Алкильные группы могут 25 быть прерваны одной или более чем одной (например, 1, 2, 3, 4, 5 или примерно 6) группой из вышеупомянутых подходящих групп. Место прерывания также может находиться между атомом углерода алкильной группы и атомом углерода, к которому 30 присоединена данная алкильная группа.

Что касается любой из групп, описанных в данном изобретении, которые содержат 40 один или более заместителей, то несомненно очевидно, что такие группы не содержат какого-либо замещения или каких-либо вариантов замещения, которые стерически неосуществимы и/или недопустимы с точки зрения синтеза. Помимо того, соединения данного описываемого объекта изобретения включают все стереохимические изомеры, образующиеся в результате замещения этих соединений.

Отдельные заместители у соединений, описанных в данном изобретении, до некоторой степени являются рекурсивными. В этом контексте "рекурсивный заместитель" означает, что заместитель может включать другой частный случай самого себя. Теоретически, вследствие рекурсивного характера таких заместителей, их может присутствовать 45

большое количество в любом данном пункте формулы изобретения. Средний специалист в области медицинской химии и органической химии понимает, что общее количество таких заместителей разумно ограничено желаемыми свойствами планируемого соединения. Такие свойства включают в качестве примера, а не для ограничения, физические свойства, такие как молекулярная масса, растворимость или $\log P$, особенности применения, такие как активность в отношении планируемой мишени, и практические особенности, такие как простота синтеза.

Рекурсивные заместители представляют собой данный планируемый аспект описываемого объекта изобретения. Средний специалист в области медицинской и органической химии понимает универсальность таких заместителей. В той степени, в которой рекурсивные заместители представлены в пункте формулы изобретения описываемого объекта изобретения, их общее количество будет определено так, как приведено выше.

Термин "метаболит" относится к любому соединению формулы (I), образующемуся *in vivo* или *in vitro* из исходного лекарственного средства или его пролекарства. Термин "молекулярная масса" относится к средневзвешенной молекулярной массе, которая хорошо известна в данной области. Термин "оксо" относится к =O.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые, в пределах результатов тщательной медицинской оценки, подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, сопоставимых с разумным соотношением польза/риска. В данной области техники известны различные фармацевтически приемлемые ингредиенты, и в официальных публикациях, таких как Фармакопея США, описываются аналитические критерии для оценки фармацевтической приемлемости многочисленных представляющих интерес ингредиентов.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к ионным соединениям, при этом исходное неионное соединение модифицируют путем превращения его в соли с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с минеральной или органической кислотой основных остатков, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли и соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Нетоксичные соли могут включать соли, происходящие из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобное. Соли, полученные из органических кислот, могут включать соли таких кислот, как уксусная, 2-ацетоксибензойная, аскорбиновая, бензолсульфоновая, бензойная, лимонная, этансульфоновая, этандисульфоновая, муравьиная, фумаровая, гентизиновая, глюкуроновая, глюконовая, глутаминовая, гликоловая, гидроксималеиновая, изэтионовая, изоникотиновая, молочная, малеиновая, яблочная, мезилат или метансульфоновая, щавелевая, памовая (1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)), пантотеновая, фенилуксусная, пропионовая, салициловая, сульфаниловая, толуолсульфоновая, стеариновая, янтарная, винная, бивинная и тому подобное. Некоторые соединения могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Обзор по фармацевтически приемлемым солям см. например, в статье Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66(1), 1-19, включенной в данное описание посредством ссылки.

Фармацевтически приемлемые соли соединений, изложенных в данном описании, могут быть синтезированы традиционными химическими методами из исходного соединения, содержащего основную или кислотную группировку. В общем случае такие соли могут быть получены в результате взаимодействия этих соединений в форме 5 свободной кислоты или свободного основания со стехиометрическим количеством соответствующего(ей) основания или кислоты в воде либо в органическом растворителе или в смеси их обоих; как правило, предпочтительными являются неводные среды типа простого эфира, этилацетата, этанола, изопропанола или ацетонитрила. Перечни многих подходящих солей имеются в Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21st edition, 10 Lippincott, Williams & Wilkins, (2005).

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что соединения, подходящие для описываемого объекта изобретения, имеющие хиральный центр, могут существовать и быть выделены в оптически активной и рацемической формах. Некоторые соединения 15 могут проявлять полиморфизм. Следует понимать, что описываемый настоящим изобретением объект изобретения охватывает любую рацемическую, оптически активную, полиморфную или стереоизомерную форму (или их смеси) соединения описываемого настоящим изобретением объекта изобретения, которая обладает полезными свойствами, изложенными в данном описании, причем в данной области 20 техники хорошо известно, как получить оптически активные формы (например, путем разделения рацемической формы методами перекристаллизации, посредством синтеза из оптически активных исходных веществ, посредством хирального синтеза или посредством хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы) и как определить противораковую активность с использованием 25 стандартных тестов, изложенных в данном описании, или с использованием других аналогичных тестов, хорошо известных в данной области техники.

Один из диастереомеров соединения, изложенного в данном описании, может проявлять повышенную активность по сравнению с другими. При необходимости, разделения рацемического вещества можно достичь посредством HPLC с использованием хиральной колонки или посредством разделения с использованием разрешающего 30 агента, такого как камфановый хлорид, как в Tucker et al., J. Med. Chem., 37, 2437 (1994). Хиральное соединение, описанное в данном изобретении, также можно синтезировать непосредственно, используя хиральный катализатор или хиральный лиганд, см., например, Huffman et al., J. Org. Chem., 60: 1590 (1995).

Термины "предупреждать", "предупреждающий", "предупреждение", "защищать" и 35 "защита" относятся к медицинским процедурам, которые в первую очередь препятствуют возникновению патологического состояния. Эти термины означают, что не наблюдается никакого развития или наблюдается уменьшение развития заболевания или расстройства в случае отсутствия развития ранее или отсутствия дальнейшего развития расстройства или заболевания, если уже имело место развитие данного расстройства или заболевания.

40 Термин "пролекарство" относится к любой фармацевтически приемлемой форме соединения формулы I, которая после введения пациенту дает соединение формулы I. Фармацевтически приемлемые пролекарства означают соединение, которое в организме реципиента подвергается метаболизму, например гидролизу или окислению, с образованием соединения формулы I. Типичные примеры пролекарства включают 45 соединения, имеющие биологически лабильные защитные группы на функциональной группировке активного соединения. Пролекарства включают соединения, которые могут подвергаться окислению, восстановлению, аминированию, деаминированию, гидроксилированию, дегидроксилированию, гидролизу, дегидролизу, алкилированию,

dealкилированию, ацилированию, деацилированию, фосфорилированию, дефосфорилированию с получением активного соединения.

Пролекарство может быть получено с целью достижения улучшенной химической стабильности, улучшенной переносимости пациентами и улучшенного соблюдения

- 5 больным режима и схемы лечения, улучшенной биодоступности, пролонгированной продолжительности действия, улучшенной селективности в отношении органов (включая улучшенную проницаемость в головной мозг), улучшенных свойств композиции (например, повышенной гидрорастворимости) и/или ослабленных побочных эффектов (например, токсичности). См., например T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel
- 10 Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). Пролекарства включают, но не ограничиваются этим, соединения, происходящие из соединений формулы I, где группы гидрокси, амино или сульфогидрильные группы, если они присутствуют, соединены с какой-либо группой, которая при введении субъекту
- 15 отщепляется с образованием свободной гидроксильной, амино- или сульфогидрильной группы, соответственно. Отдельные примеры включают, но не ограничиваются этим, биогидролизуемые амиды и биогидролизуемые сложные эфиры и биогидролизуемые карбаматы, карбонаты, ацетатные, формиатные и бензоатные производные функциональных спиртовых и аминогрупп.

- 20 Пролекарство легко может быть получено из соединений формулы (I) с использованием способов, известных в данной области. См., например, Notari R.E., "Theory and Practice of Prodrug Kinetics", Methods in Enzymology, 112: 309-323 (1985); Bodor N., "Novel Approaches in Prodrug Design", Drugs of the Future, 6(3): 165-182 (1981); и Bundgaard H., "Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical
- 25 Entities", в Design of Prodrugs (H. Bundgaard, ed.), Elsevier, N.Y. (1985); Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, Fifth Ed., Vol. 1, pp. 172-178, 949-982 (1995).

- 25 Термин "сольват" относится к комплексу с вариабельной стехиометрией, образованному растворенным веществом (в данном изобретении - соединением формулы I или его солью или его физиологически функциональным производным) и
- 30 растворителем. Для задачи данного изобретения такие растворители не должны мешать проявлению биологической активности растворенного вещества. Неограничивающие примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются этим, воду, метанол, этанол и уксусную кислоту. Предпочтительно, чтобы используемый растворитель представлял собой фармацевтически приемлемый растворитель.
- 35 Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых растворителей включают воду, этанол и уксусную кислоту.

- 35 Термин "стереоизомер" относится к соединениям, составленным из тех же самыми атомами, соединенных теми же самыми связями, но имеющим различные пространственные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми.
- 40 Подразумевается, что термин "замещенный" означает, что один или более чем один атом водорода на атоме, указанном в выражении с использованием термина "замещенный", заменен с осуществлением выбора из указанных(ой) групп(ы), при условии, что обычная валентность указанного атома не нарушается и что в результате такого замещения получается стабильное соединение. Подходящие указанные группы
- 45 включают, например алкил, алкенил, алкилиденил, алкенилиденил, алкокси, галогено, галогеноалкил, гидрокси, гидроксиалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил, алканоил, ацилокси, алcoxикарбонил, амино, имино, алкиламино, ациламино, нитро, трифторметил, трифторметокси, карбокси, карбоксиалкил, кето, тиоксо, алкилтио,

алкилсульфинил, алкилсульфонил, циано, ацетамидо, ацетокси, ацетил, бензамидо, бензолсульфинил, бензолсульфонамило, бензолсульфонил, бензолсульфониламино, бензоил, бензоиламино, бензоилокси, бензил, бензилокси, бензилоксикарбонил, бензилтио, карбамоил, карбамат, изоцианато, сульфамоил, сульфинамоил, сульфино,
⁵ сульфо, сульфоамино, тиосульфо, NR^XR^Y и/или COOR^X, где каждый R^X и R^Y независимо представляют собой H, алкил, алкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил или гидрокси. Когда заместителем является группа оксо (т.е. =O) или тиоксо (т.е. =S), тогда на этом атоме заменены два атома водорода. Термин "сульфонил" относится к -SO₂-.

¹⁰ Термин "таутомер" относится к переносу протона от одного атома молекулы на другой атом той же молекулы.

¹⁵ Подразумевается, что термин "терапевтически эффективное количество" включает в себя количество соединения, описанного в данном изобретении, или количество комбинации соединений, описанных в данном изобретении, например, для лечения или предупреждения заболевания или расстройства или для лечения симптомов заболевания или расстройства у реципиента. Комбинация соединений представляет собой предпочтительно синергическую комбинацию. Синергизм, как описано, например, в Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul., 22: 27 (1984), проявляется, когда эффект соединений при введении в комбинации является более сильным, чем аддитивный эффект соединений, введенных по отдельности в виде одиночного агента. В общем случае синергический эффект наиболее ярко проявляется в субоптимальных концентрациях соединений. Синергизм может быть проявлен в терминах более низкой цитотоксичности, повышенной активности или некоторого другого полезного эффекта комбинации по сравнению с индивидуальными компонентами.

²⁰ ²⁵ Термины "терапия" и "терапевтический" относятся или к "лечению", или к "предупреждению," таким образом, агенты, с помощью которых или лечат поражение, или предотвращают поражение, являются "терапевтическими".

³⁰ Термины "подвергание лечению", или "подвергать лечению", или "лечение" относятся к получению желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Данный эффект может быть профилактическим в терминах полного или частичного предупреждения заболевания или его симптома и/или может быть терапевтическим в терминах частичного или полного излечения заболевания и/или неблагоприятного поражения, обусловленного данным заболеванием. Использованный в данном описании термин "лечение" охватывает любое лечение заболевания у млекопитающего, в частности у человека, и включает: (а) предупреждение возникновения заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к данному заболеванию, но присутствие у него этого заболевания еще не диагностировано; (б) подавление заболевания, т.е. прекращение его развития; и (с) ослабление заболевания, т.е. регрессию заболевания.

³⁵ Помимо этого, когда признаки или аспекты изобретения описаны в терминах группы Маркуша, специалистам в данной области будет известно, что в силу этого изобретение также описано в терминах любого отдельного представителя или любой подгруппы представителей группы Маркуша. Например, если X описан как выбранный из группы, состоящей из брома, хлора и йода, то притязания для X, представляющего собой бром, и пункты формулы изобретения для X, представляющего собой бром и хлор, являются полностью раскрытыми. Кроме того, когда признаки или аспекты изобретения описаны в терминах групп Маркуша, специалистам в данной области будет известно, что в силу этого изобретение также описано в терминах любой комбинации отдельных представителей или подгрупп представителей групп Маркуша. Так, например, если X описан как выбранный из группы, состоящей из брома, хлора и йода, и Y описан как

выбранный из группы, состоящей из метила, этила и пропила, то пункты формулы изобретения для X, представляющего собой бром, и Y, представляющего собой метил, являются полностью раскрытыми.

В различных воплощениях соединение или набор соединений, например, используемые

5 в способах по изобретению, могут представлять собой любое соединение или любой набор из любых комбинаций и/или подкомбинаций приведенных выше воплощений.

В описанных соединениях могут присутствовать асимметрические атомы углерода.

Подразумевается, что все такие изомеры, включая диастереомеры и энантиомеры, а также их смеси, включены в объем описываемого соединения. В некоторых случаях

10 соединения могут существовать в таутомерных формах. Подразумевается, что все таутомерные формы включены в данный объем. Аналогично, когда соединения содержат алкенильную или алкениленовую группу, имеется возможность существования цис- и транс-изомерных форм соединений. Включены как цис-, так и транс-изомеры, а также смеси цис- и транс-изомеров. Так, ссылка в данном описании на соединение включает

15 все вышеупомянутые изомерные формы, если контекст ясно не предусматривает иное.

В воплощения включены различные формы, включая полиморфы, сольваты, гидраты, конформеры, соли и представляющие собой пролекарства производные. Полиморф представляет собой соединение, имеющее ту же химическую формулу, но другую структуру. Сольват представляет собой соединение, образованное в результате

20 сольватации (объединения молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества). Гидрат представляет собой соединение, образованное в результате включения воды. Конформер представляет собой структуру, являющуюся конформационным изомером. Конформационная изомерия представляет собой явление существования молекул с одной и той же структурной формулой, но с разными

25 конформациями атомов, (конформеров), обусловленными вращением вокруг связи. Соли соединений могут быть получены способами, известными специалистам в данной области. Например, соли соединений могут быть получены в результате взаимодействия соответствующего основания или кислоты со стехиометрическим эквивалентом соединения. Пролекарство представляет собой соединение, которое претерпевает

30 биологическую трансформацию (химическое превращение) перед проявлением своих фармакологических эффектов. Например, ввиду этого пролекарство можно рассматривать как лекарственное средство, содержащее специальные защитные группы, временно используемые для изменения или для устранения нежелательных свойств в исходной молекуле. Таким образом, ссылка в настоящем описании на соединение

35 включает все вышеупомянутые формы, если контекст ясно не предусматривает иное.

Концентрации, количества и т.д. различных компонентов часто представлены в формате диапазона по всему данному описанию. Описание с использованием формата диапазона дается лишь для удобства и краткости и не должно истолковываться как жесткое ограничение объема заявленного изобретения. Соответственно, необходимо

40 учитывать, что в описании диапазона конкретно раскрываются все возможные поддиапазоны, а также отдельные численные значения в пределах этого диапазона. Например, необходимо учитывать, что в описании такого диапазона, как 1%-8%, конкретно раскрываются такие поддиапазоны, как 1%-7%, 2%-8%, 2%-6%, 3%-6%, 4%-8%, 3%-8% и т.д., а также отдельные числа в пределах этого диапазона, как например, 45 2%, 5%, 7% и т.д. Это толкование применяется независимо от ширины диапазона и во всех случаях по всему данному описанию.

Стадии, изложенные в приведенной в настоящем описании формуле изобретения с указанием на необходимость их выполнения в заявлении методе или способе, могут

быть выполнены в любом порядке без отступления от принципов изобретения за исключением тех случаев, когда временная последовательность или последовательность выполнения операций в явной форме не определена формулировкой пункта формулы изобретения. Ссылку в пункте формулы изобретения на то, что сначала выполняется

- 5 одна стадия, а затем выполняются несколько других стадий, следует понимать так, что первая стадия выполняется до любой из других стадий, а другие стадии могут выполняться в любой последовательности, за исключением случаев, когда последовательность других стадий оговорена дополнительно. Например, элементы формулы изобретения со ссылкой на то, что "сначала А, затем В, С и D и в конце Е",
10 должны истолковываться так, что стадия А должна быть первой, стадия Е должна быть последней, а стадии В, С и D могут быть выполнены в любой последовательности в промежутке между стадиями А и Е, и что процесс выполнения этой последовательности по-прежнему будет находиться в пределах, указанных в данном пункте формулы изобретения.

- 15 Кроме того, конкретные стадии, изложенные в приведенной в настоящем описании формуле изобретения, могут быть выполнены одновременно за исключением случаев, когда формулировка пункта формулы изобретения в явной форме требует, чтобы они были выполнены по отдельности или в рамках разных операций способа. Например, заявленная стадия получения X и заявленная стадия получения Y могут быть проведены
20 совместно в рамках одной операции, и результирующий способ будет охватываться данным пунктом формулы изобретения. Так, стадия получения X, стадия получения Y и стадия получения Z могут быть проведены совместно в рамках одной стадии способа, или в рамках двух отдельных стадий способа, или в рамках трех отдельных стадий способа, и такой способ по-прежнему будет находиться в пределах, указанных в пункте
25 формулы изобретения, в котором перечисляются эти три стадии.

- Аналогично, за исключением случаев, когда этого в явной форме требует формулировка пункта формулы изобретения, отдельное вещество или отдельный компонент может соответствовать более чем одному функциональному требованию, при условии, что данное отдельное вещество удовлетворяет более чем одному
30 функциональному требованию, определенному формулировкой пункта формулы изобретения.

- Соединения, описанные в данном изобретении, могут быть получены с использованием любого из подходящих методов органического синтеза. В данной области известно много таких методов. Тем не менее, многие из известных методов
35 детально разобраны в Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York) Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1971); Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1974); Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade (1977); Vol. 4, Leroy G. Wade Jr., (1980); Vol. 5, Leroy G. Wade Jr. (1984); и Vol. 6, Michael B. Smith; а так же в March J., Advanced Organic Chemistry. 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York (1985); Comprehensive
40 Organic Synthesis. Selectivity. Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, в 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief, Pergamon Press, New York (1993); Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis. 4th Ed.; Carey and Sundberg; Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York (2001); Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, 2nd Edition, March, McGraw Hill (1977); Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition,
45 Greene T.W., and Wutz P.G.M., John Wiley & Sons, New York (1991); и Comprehensive Organic Transformations, 2nd Edition, Larock, R.C., John Wiley & Sons, New York (1999). Типичные способы получения соединений, описанных в данном изобретении, представлены ниже в разделе Примеры.

Очевидно, что в свете изложенных выше идей возможны многочисленные модификации и вариации изложенного теперь объекта изобретения. Ввиду этого следует понимать, что, не выходя за пределы объема формулы изобретения, описанный объект изобретения можно на практике осуществить иначе, чем конкретно изложено в данном

⁵ описании.

Предложенные согласно данному изобретению конкретные диапазоны, величины и воплощения приведены только в иллюстративных целях и никоим образом не ограничивают объем описанного объекта изобретения, как определено формулой изобретения.

Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы или их смеси, которые обладают способностью уничтожать раковые клетки и/или ингибировать рост раковых клеток. Энантиомеры по настоящему изобретению могут быть разделены способами, известными специалистам в данной области, например, посредством образования диастереоизомерных солей, которые

¹⁵ могут быть разделены кристаллизацией, газожидкостной или жидкостной хроматографией, или в результате избирательного взаимодействия одного энантиомера со специфичным к энантиомеру реагентом. Очевидно, что в том случае, когда желаемый энантиомер после проведения метода разделения превращается в другую химическую разновидность, потребуется дополнительная стадия для образования желаемой

²⁰ энантиомерной формы. Альтернативно, конкретные энантиомеры можно синтезировать, применяя асимметрический синтез с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей либо превращая один энантиomer в другой посредством асимметрической трансформации.

Некоторые соединения по настоящему изобретению также могут существовать в

²⁵ других стабильных конформационных формах, которые могут поддаваться разделению. Благодаря ассиметрии крутильных колебаний, обусловленной ограничением вращения вокруг асимметричной одинарной связи, например, ввиду стерических затруднений или напряжения цикла, можно разделить разные конформеры. Настоящее изобретение включает каждый конформационный изомер этих соединений и их смеси.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в цвиттерионной форме, и настоящее изобретение включает каждую цвиттерионную форму этих соединений и их смеси.

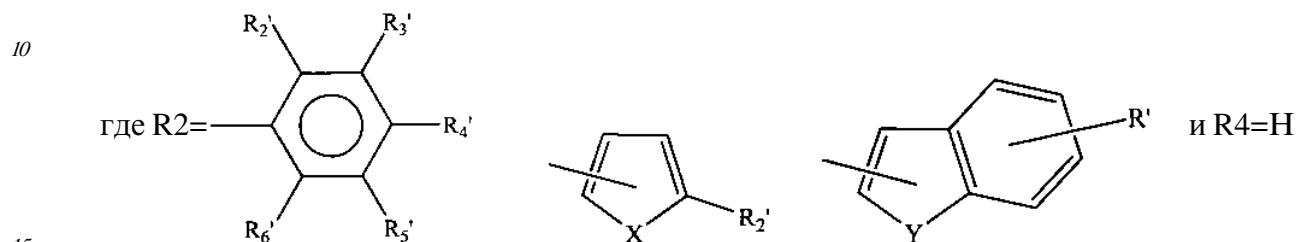
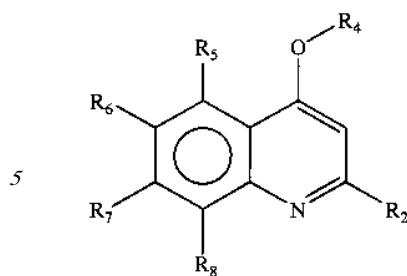
Исходные вещества, полезные для синтеза соединений по настоящему изобретению, известны специалистам в данной области и могут быть легко получены или имеются в продаже.

Следующие приведенные ниже способы даны в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения объема заявленного изобретения. Следует учесть, что может возникнуть необходимость получения такого соединения, функциональная группа в котором защищена с использованием традиционной защитной группы, затем удаления защитной группы с получением соединения по настоящему изобретению.

³⁵ Подробности, касающиеся применения защитных групп в соответствии с описанием настоящего изобретения, известны специалистам в данной области.

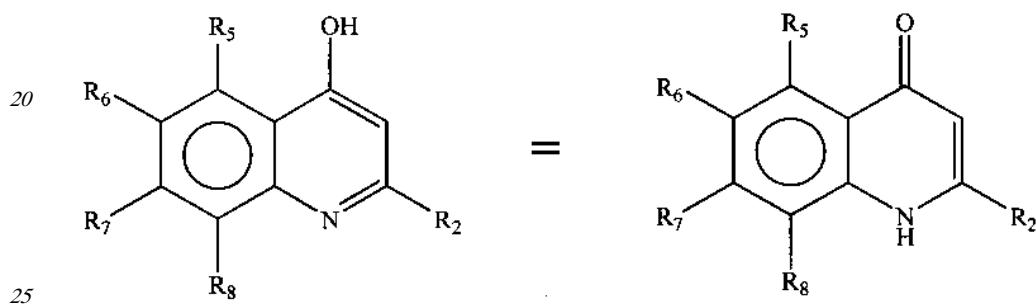
Данное изобретение относится к синтезу противораковых соединений - производных (фторфенил)-хинолин-4-онов формулы

⁴⁵



или G.

В том случае, когда R4=H,



Как упомянуто выше, СНМ-2133-Р демонстрирует превосходную противоопухолевую активность после как перорального, так и внутривенного введения, что с большой вероятностью можно отнести к его уникальной структуре, которая содержит следующие три функциональные группы. Во-первых, фосфатную группу, локализованную в 30 положении 4 его хинолинового кольца. Как показано в предыдущем сообщении авторов изобретения, фармакокинетическое изучение СНМ-2133-Р подтвердило быстрое его биопревращение в активную молекулу СНМ-2133 после введения. Известно, что щелочная фосфатаза сверхэкспрессируется во внеклеточное пространство конкретных опухолевых клеток, таких как клетки яичников и гепатомы, таким образом, введение 35 фосфатной группы по-видимому представляет собой обоснованную стратегию для направленной доставки.

Во-вторых, группировку метилендиокси, соединяющую мостиковой связью положение 5 и 6 своего хинолинового кольца, из которого при метаболизме может образовываться ортохинон и после этого метаболизироваться до более цитотоксических метаболитов 40 в гипоксических клетках. Поскольку существенный недостаток кислорода представляет собой обычную ситуацию в случае локально распространенной солидной опухоли, введение группировки метилендиокси в борьбе с опухолями становится продуманным подходом.

В-третьих, атом фтора, локализованный на 2-фенильной группе. Сообщалось, что 45 необычные качества фтора придают некоторым лекарственным средствам ряд свойств, включая повышенную эффективность, улучшенную продолжительность действия и ослабление клиренса с желчью (biliary clearance).

Между тем, установленная SAR указывает на то, что присутствие группы с

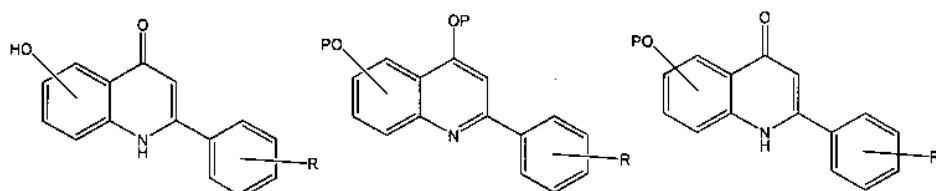
неподеленной парой электронов (например, OCH_3 , NRR , Cl , F) как в положении 6 хинолинового кольца, так и в положении 3' 2-фенильной группы усиливали цитотоксичность 2-PQ. С учетом структурных характеристик СНМ-2133-Р авторы изобретения сконструировали соединения 16-21, 37-45 (ФИГ. 2) и их фосфаты в качестве целевых соединений, основываясь на следующих принципах: (1) наличие группы $\text{O}-\text{R}$ в положении 6 хинолинового кольца; (2) наличие атома фтора на 2-фенильной группе; (3) готовность метаболизироваться в ортохинон *in vivo*, и (4) это должны быть новые 2-PQ, которые не были синтезированы ранее. В качестве иллюстрации описаны способы синтеза целевых соединений 16-21, 37-45 и оценка их цитотоксичности. Соединения-кандидаты в лекарственное средство могут быть превращены в водорастворимую натриевую соль фосфатных производных для улучшения гидрофильности. Все синтезированные фосфатные производные могут быть оценены в отношении противораковой активности *in vivo*.

ПРИМЕРЫ

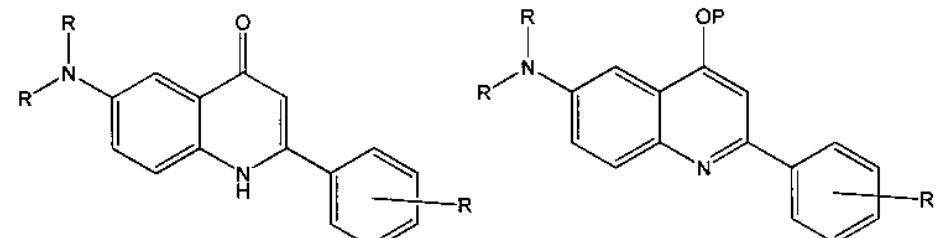
Без стремления ограничить объем данного изобретения ниже приведены типичные приборы, оборудование, способы и соответствующие им показатели согласно воплощению настоящего изобретения. Необходимо отметить, что в примерах для удобства читателя могут быть использованы заголовки или подзаголовки, которые никоим образом не будут ограничивать объем данного изобретения. Кроме того, в данном изобретении предложены и описаны некоторые теории; однако, они никоим образом, независимо от того, являются ли они правильными или ошибочными, не будут ограничивать объем данного изобретения, поскольку данное изобретение осуществляется на практике в соответствии с описанием изобретения без учета любой конкретной теории или схемы действия.

Общие структуры соединений

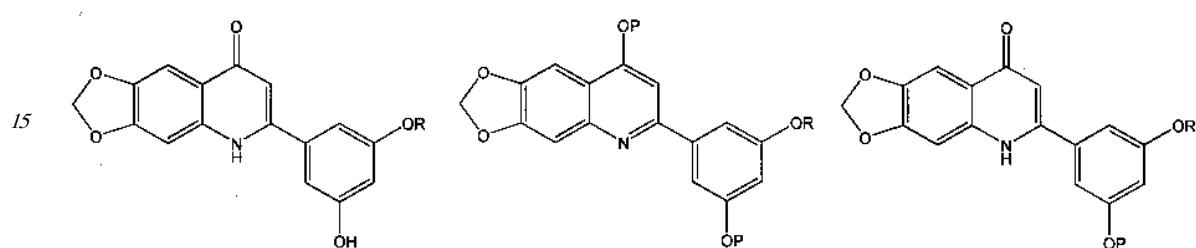
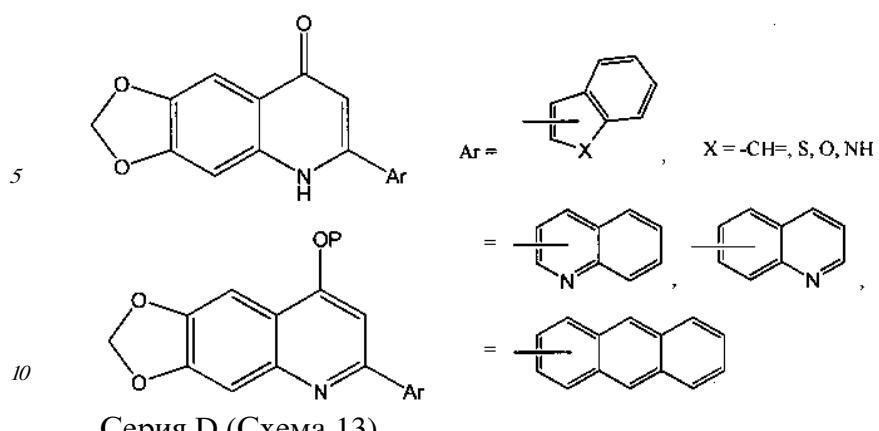
Серия А (Схема 1 ~ Схема 5)



Серия В (Схема 6 ~ Схема 10)



Серия С (Схема 11 и Схема 12)



I. Серия А

Химический синтез

Схема 1. Синтез соединений 16-24. Синтез 5,6,7,2',3',4'-замещенных 2-фенилхинолин-4-онов (16-24) был проиллюстрирован на Схеме 1. Сначала 3,4,5-замещенные 1-амино-2-ацетилбензолы (1-3) приводили во взаимодействие по отдельности с 2,3,4-замещенными бензоилхлоридами (4-6) с получением соответствующих амидов (7-15), которые после этого подвергали циклизации в трет-БuОН в присутствии трет-БuOK, что позволило получить желаемые соединения (16-24).

Схема 2. Синтез исходных соединений 1-3. Исходные соединения 1-3 не поступали из коммерческого источника, а были получены согласно Схеме 2. Следуя

опубликованному в литературе способу⁸, 2,3-диметоксибензонитрил (25) подвергали реакции Гриньяра путем приведения во взаимодействие с CH₃MgBr в эфире, получая 2,3-диметоксиацетоферон (26). Затем соединение 26 подвергали нитрованию с использованием 70%-ной HNO₃, получая 2,3-диметокси-6-нитроацетоферон (27), который без очистки гидрировали над Pd/C. Продукт реакции очищали колоночной хроматографией, что позволило получить 6-амино-2,3-диметоксиацетоферон (1), структура которого была подтверждена 2D-ЯМР-спектрами.

6-Амино-2,3-диметоксиацетоферон (2) также получали согласно опубликованным способам. Исходный катехин (28) ацетилировали в микроволновом реакторе, установленном по мощности на 300 ватт, путем приведения во взаимодействие со смесью уксусной кислоты (29) и BF₃·Et₂O, получая 2,3-дигидроксиацетоферон (30), который далее приводили во взаимодействие с дийодметаном в DMF в присутствии K₂CO₃, что позволило получить 2,3-метилендиоксиацетоферон (31). Последующее нитрование соединения 31 с использованием 70%-ной HNO₃ позволило получить 2,3-метилендиокси-6-нитроацетоферон (32). Не проводя очистку, соединения 32 гидрировали и очищали колоночной хроматографией, получая 6-амино-2,3-метилендиоксиацетоферон (2).¹⁰ Другой опубликованный способ использовали в получении 6-амино-3-метокси-4-бензилоксиацетоферона (3). Сначала в результате бензилирования исходного

ацетованилона (33) с использованием бензилбромида (34) получали 4-бензилокси-3-метоксиацетофенон (35), который подвергали нитрованию, получая 4-бензилокси-3-метокси-6-нитроацетофенон (36).¹¹ Полученное таким образом соединение 36 подвергали восстановлению, используя SnCl₂, что позволило получить соединение 3.

⁵ Схема 3. Синтез соединений 37-45. На Схеме 3 проиллюстрировано получение планируемых соединений 37-45. Как показано, соединения 16-18 выборочно деметилировали путем обработки с использованием BCl₃ в CH₂Cl₂, что позволило получить соответствующие 2-(фторфенил)-5-гидрокси-6-метоксихинолин-4-оны (37-39), структуры которых подтверждали 2D-ЯМР-спектрами. После катализического гидрирования соединений 19-21 получали 2-(фторфенил)-5,6-дигидроксихинолин-4-оны (40-42) и, аналогичным образом, после гидрирования 7-бензилокси-2-(фторфенил)-6-метоксихинолин-4-онов (22-24) получали 2-(фторфенил)-7-гидрокси-6-метоксихинолин-4-оны (43-45).

¹⁵ Схемы 4-5. Фосфорилирование соединения 38. Фосфорилирование 2-(3-фторфенил)-5-гидрокси-6-метоксихинолин-4-она (38) проиллюстрировано на Схемах 4 и 5. Соединение 38 сначала приводили во взаимодействие с тетрабензилпироfosфатом (46) в THF в присутствии NaN или дibenзилфосфита (47), получая 2-(3-фторфенил)-6-метоксихинолин-4,5-диил-бис(дibenзил-фосфат) (48). Затем соединение 48 подвергали катализическому гидрированию в MeOH, получая его дифосфорную кислоту (49). Окончательно, соединение 49 превращали в водорастворимую натриевую соль (50) путем обработки NaHCO₃. В процессе очистки соединения 48 было обнаружено наличие совместно с ним его дефосфорилированного производного. Вероятно, как проиллюстрировано на Схеме 5, индуктивный эффект, оказываемый атомом азота в ²⁰ положении 1 хинолинового кольца, облегчает селективное элиминирование фосфатной группировки в положении 4 этого же кольца. В процессе тестирования различных условий реакции, приводящей к селективному элиминированию 4-фосфата из соединения 48, было обнаружено, что перемешивание при комнатной температуре соединения 48, растворенного в MeOH, приводило к выпадению в осадок его монофосфатного производного 51, структуру которого подтверждали данными ¹H-ЯМР по химическому сдвигу его протона в положении 3 (δ 6.27). Окончательно, используя ту же методику синтеза, что и для соединения 50, проводя гидрирование соединения 51, затем обработку с применением NaHCO₃, получали желаемую водорастворимую натриевую соль монофосфатного производного (52).

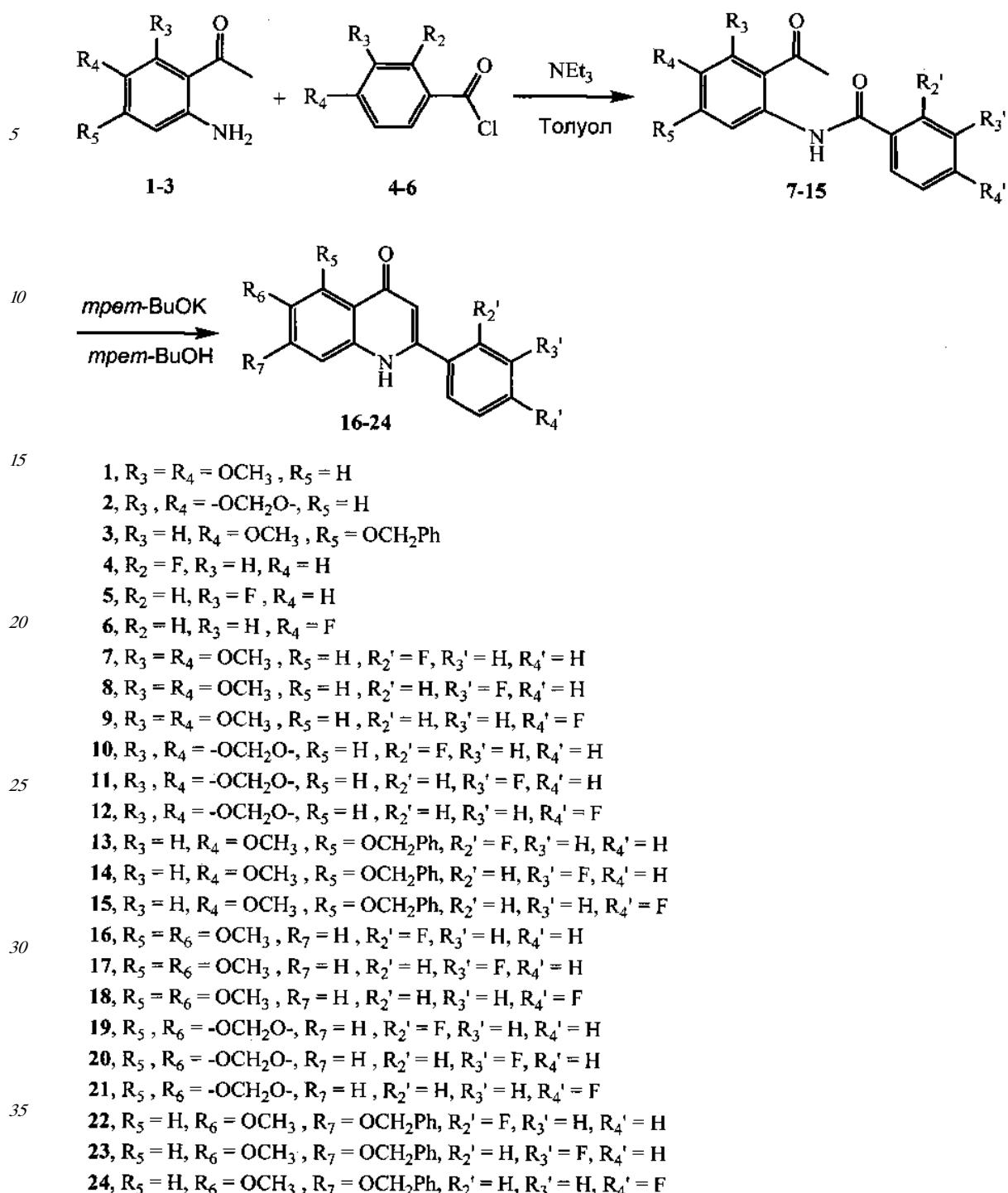


Схема 1

40

45

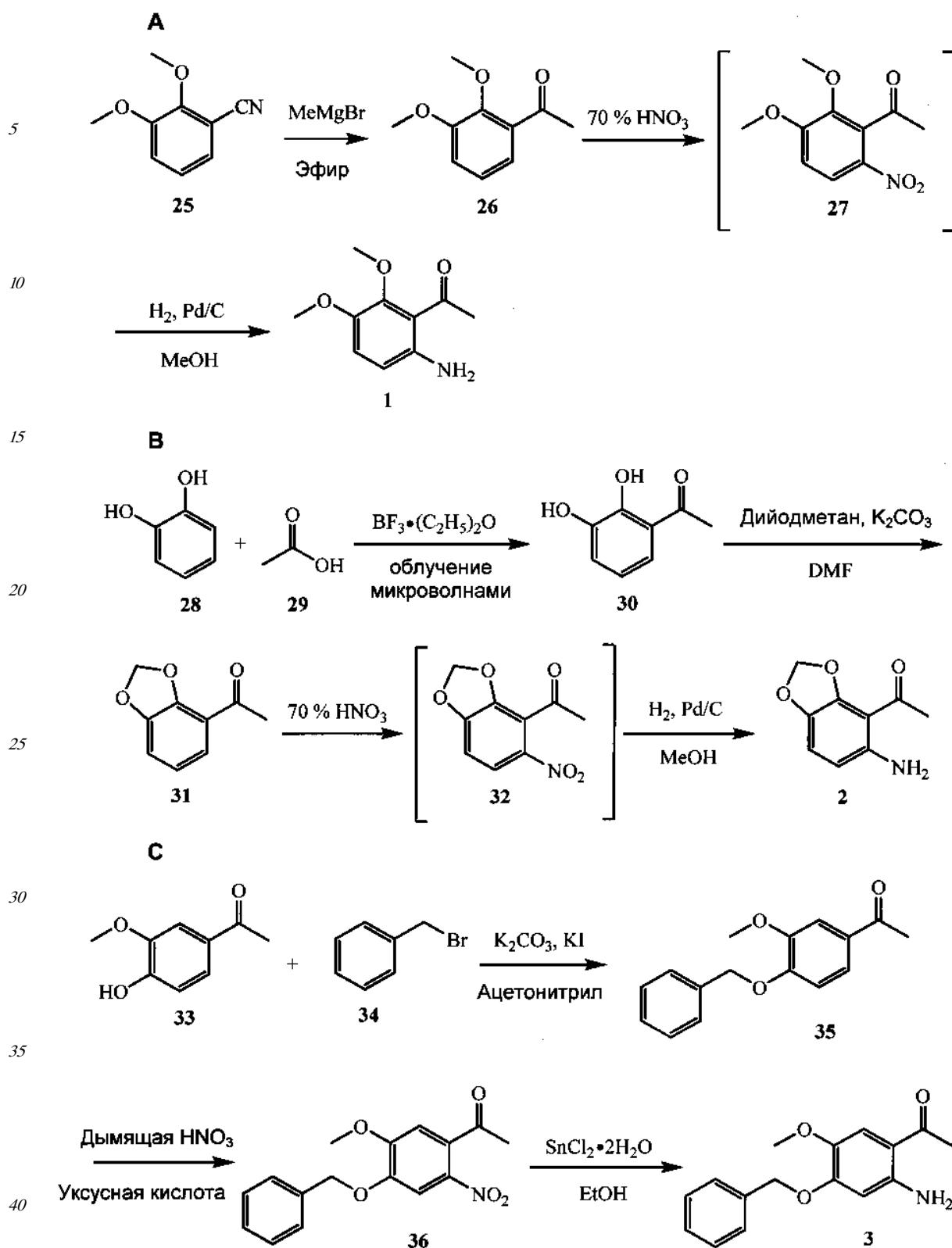


Схема 2

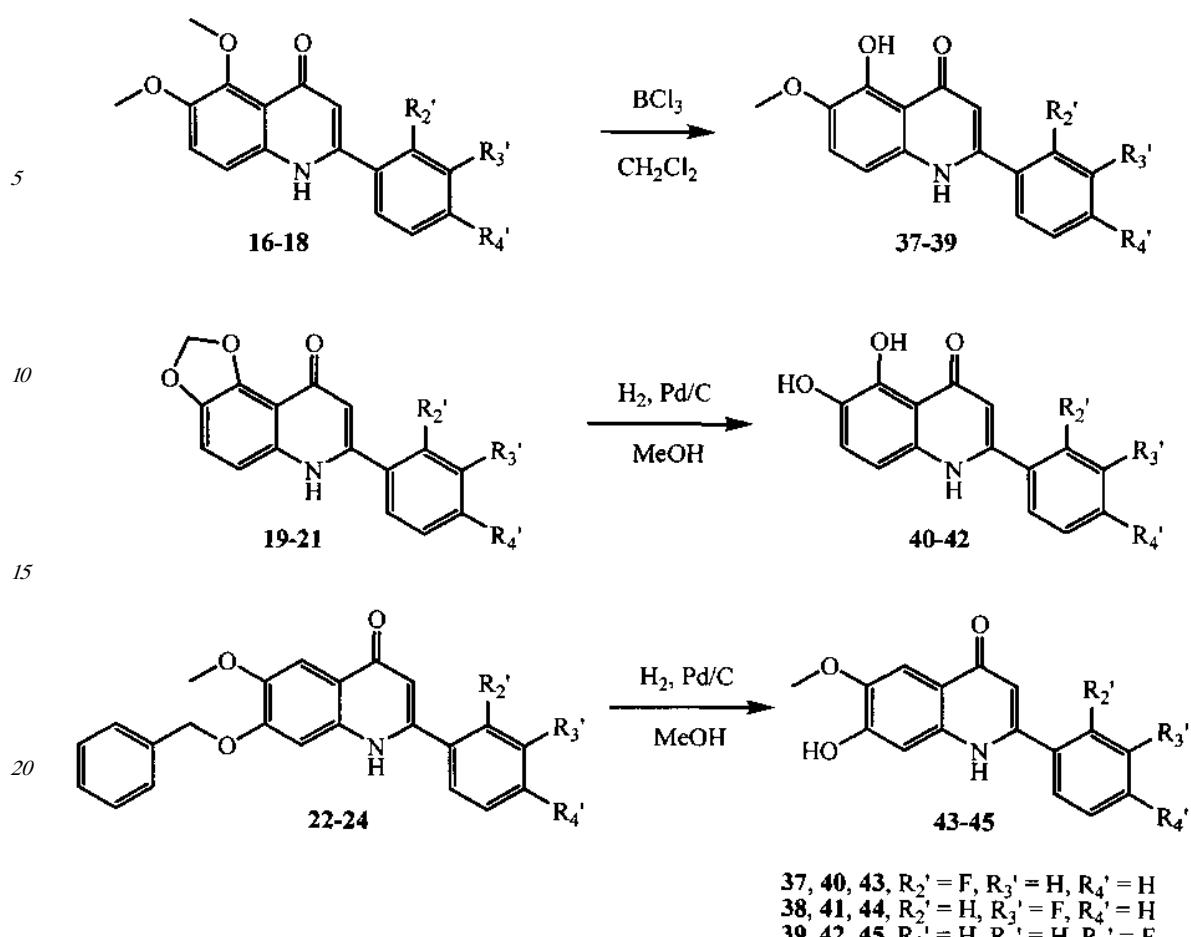


Схема 3

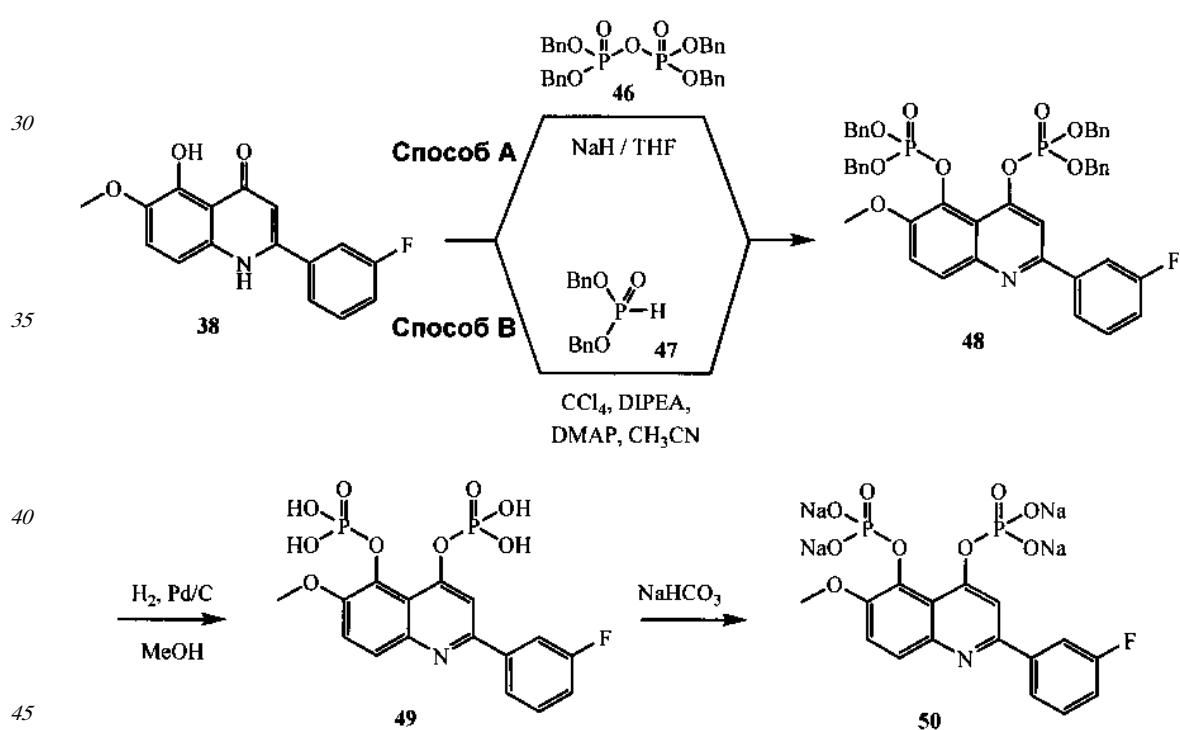
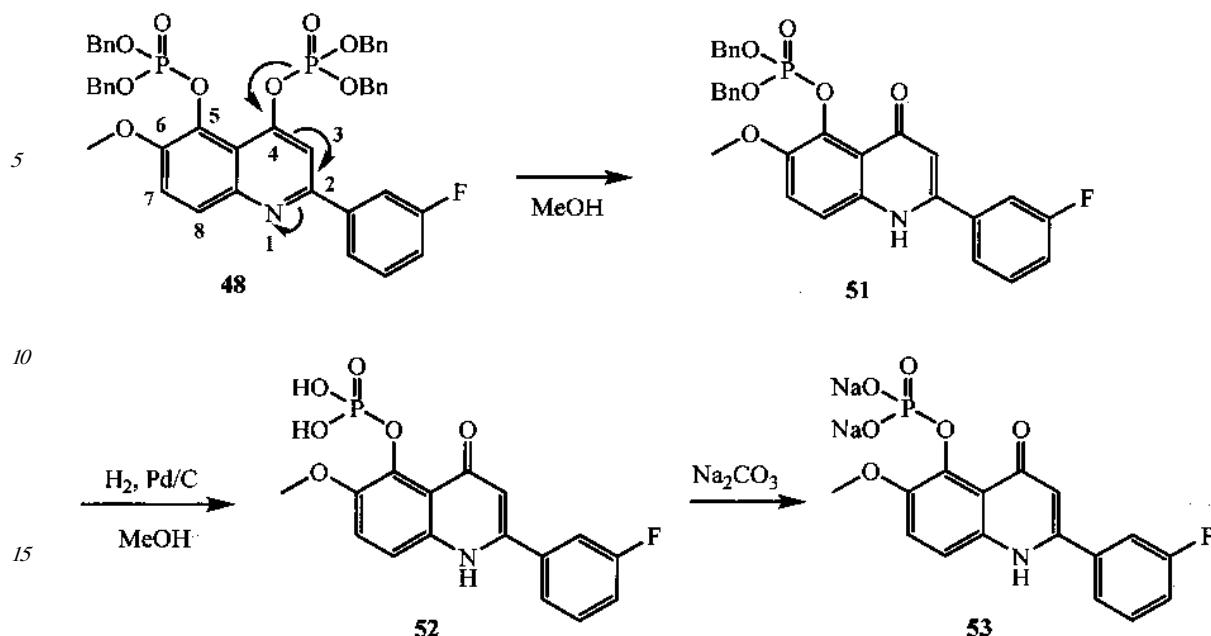


Схема 4



Примеры

Общие экспериментальные методики. Все реагенты и растворители были получены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки. Мониторинг реакций осуществляли по тонкослойной хроматографии (TLC), используя пластиинки Merck с флуоресцентным индикатором (силикагель 60 с F₂₅₄ для TLC). Для колоночной

хроматографии использовали следующий адсорбент: силикагель 60 (Merck, размер частиц 0,063-0,200 мм). Точки плавления определяли на приборе для измерения точек плавления MP-500D от Yanaco и не корректировали. ИК(инфракрасные)-спектры регистрировали на спектрофотометрах IRPrestige-21 от Shimadzu в таблетках KBr. Спектры ЯМР (ядерного магнитного резонанса) получали на ФП-ЯМР-спектрометре (с Фурье-преобразованием) Avance DPX-200 от Bruker в CDCl₃ или DMSO

(диметилсульфокисиде). Использованы следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; dd, дублет дублетов и m, мультиплет. Спектры EI-MS (MS с ионизацией электронным ударом) измеряли на приборе HP 5995 для GC-MS (газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией). Спектры ESI-MS (MS с ионизацией электрораспылением) измеряли, используя масс-спектрометр с ионной ловушкой Finnigan LCQ (TSQ Quantum, Thermo Finnigan Corporation, San Jose, CA). Элементные анализы (C, H и N) выполняли на CHNS/O-анализаторе 2400 серии II от Perkin-Elmer, и результаты находились в пределах ±0,4% от рассчитанных величин.

N-(2-Ацетил-3,4-диметоксифенил)-2-фторбензамида (7). К раствору 2-фторбензоилхлорида (4) (0,48 г; 2,46 ммоль) в 40 мл безводного толуола добавляли триэтиламин (0,5 мл) и соединение 1 (0,70 г; 4,43 ммоль). Смесь перемешивали при 55-60°C в течение 30 мин, затем выливали в измельченный лед и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель; EtOAc/н-гексан), получая соединение 7 (0,5 г; 1,58 ммоль) в виде желтого твердого вещества. Выход: 64,1%; т.пл. 106-108°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 317 (M⁺); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.45 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.14 (d, J=2,6 Гц, 2H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.52-7.63 (m, 2H), 10.07

(s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 31.91, 56.52, 61.42, 114.52, 116.70, 121.43, 124.16, 125.06, 126.81, 130.52, 131.50, 133.35 (d, J=8,0 Гц), 145.98, 150.47, 159.61 (d, J=247,5 Гц), 163.19, 201.38. Анализ: рассчитано для C₁₇H₁₆FNO₄: C, 64,35; H, 5,08; N, 4,41; обнаружено: C, 64,31; H, 5,10; N, 4,43.

N-(2-Ацетил-3,4-диметоксифенил)-3-фторбензамид (8) получали из соединения 1 и 3-фторбензоилхлорида (5). Желтое твердое вещество; выход: 65,0%; т.пл. 98-99°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 317 (M⁺); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.43 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.03-7.15 (m, 2H), 7.39-7.71 (m, 4H), 10.18 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 31.74, 56.45, 61.38, 114.30, 114.73 (d, J=23 Гц), 119.04 (d, J=21 Гц), 121.98, 124.13, 126.91, 131.12 (d, J=7,5 Гц), 132.27, 136.89 (d, J=6,5 Гц), 145.90, 150.65, 162.40 (d, J=243 Гц), 164.67, 201.22. Анализ: рассчитано для C₁₇H₁₆FNO₄: C, 64,35; H, 5,08; N, 4,41; обнаружено: C, 64,34; H, 5,06; N, 4,44.

N-(2-Ацетил-3,4-диметоксифенил)-4-фторбензамид (9) получали из соединения 1 и 4-фторбензоилхлорида (6). Желтое твердое вещество; выход: 64,7%; т.пл. 146-147°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 317 (M⁺); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.43 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.03-7.14 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.88-7.95 (m, 2H), 10.14 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 31.76, 56.48, 61.38, 114.33, 115.83 (d, J=22 Гц), 121.91, 127.17, 130.65 (d, J=9,0 Гц), 131.06, 132.21, 145.90, 150.53, 164.57 (d, J=247 Гц), 164.94, 201.25. Анализ: рассчитано для C₁₇H₁₆FNO₄: C, 64,35; H, 5,08; N, 4,41; обнаружено: C, 64,36; H, 5,11; N, 4,40.

N-(2-Ацетил-3,4-метилендиоксифенил)-2-фторбензамид (10) получали из соединений 2 и 4. Желтое твердое вещество; выход: 90,0%; т.пл. 165-166°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 301 (M⁺); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.53 (s, 3H), 6.13 (s, 2H), 7.12 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.72-7.82 (m, 1H), 7.85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 11.50 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 32.53, 102.57, 111.92, 112.52, 114.74, 116.94 (d, J=22,5 Гц), 123.55 (d, J=12,5 Гц), 125.41, 130.98, 131.91, 134.04 (d, J=8,5 Гц), 144.46, 149.00, 157.18, 162.22, 199.61. Анализ: рассчитано для C₁₆H₁₂FNO₄: C, 63,79; H, 4,01; N, 4,65; обнаружено: C, 63,75; H, 4,03; N, 4,67.

N-(2-Ацетил-3,4-метилендиоксифенил)-3-фторбензамид (11) получали из соединений 2 и 5. Желтое твердое вещество; выход: 95,0%; т.пл. 170-171°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 301 (M⁺); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.56 (s, 3H), 6.14 (s, 2H), 7.13 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.43 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7.52-7.68 (m, 2H), 7.72 (d, J=8,6 Гц, 2H), 11.56 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 32.48, 102.61, 112.48, 112.62, 114.48 (d, J=23 Гц), 114.89, 119.30 (d, J=21,5 Гц), 123.56, 131.52 (d, J=8,0 Гц), 131.96, 137.32, 144.61, 148.88, 162.61 (d, J=243,5 Гц), 163.97, 199.88. Анализ: рассчитано для C₁₆H₁₂FNO₄: C, 63,79; H, 4,01; N, 4,65; обнаружено: C, 63,67; H, 4,00; N, 4,63.

N-(2-Ацетил-3,4-метилендиоксифенил)-4-фторбензамид (12) получали из соединений 2 и 6. Желтое твердое вещество; выход: 84,0%; т.пл. 185-186°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 301 (M⁺); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.51 (s, 3H), 6.13 (s, 2H), 7.12 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 7.77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7.89-7.97 (m, 2H), 11.58 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 32.55, 102.55, 111.20, 112.61, 114.54, 116.26 (d, J=22 Гц), 130.22 (d, J=7,0 Гц),

131.47, 132.41, 144.36, 148.97, 162.22, 164.67 (d, J=248 Гц), 200.04. Анализ: рассчитано для $C_{16}H_{12}FNO_4$: C, 63,79; H, 4,01; N, 4,65; обнаружено: C, 63,84; H, 3,98; N, 4,65.

N-(2-Ацетил-5-бензилокси-4-метоксифенил)-2-фторбензамид (13) получали из соединений 3 и 4. Желтое твердое вещество; выход: 89,0%; т.пл. 142-143°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 393 (M^+); 1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.60 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.10-7.50 (m, 8H), 7.56-7.67 (m, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.45 (d, J=4,0 Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 29.08, 56.42, 70.41, 105.31, 115.28, 116.05, 117.08 (d, J=22 Гц), 123.27 (d, J=12,5 Гц), 125.60, 128.58, 128.95, 131.20, 134.45 (d, J=8,5 Гц), 135.77, 136.50, 144.46, 152.98, 157.26, 162.35, 201.78. Анализ: рассчитано для $C_{23}H_{20}FNO_4$: C, 70,22; H, 5,12; N, 3,56; обнаружено: C, 70,18; H, 5,10; N, 3,55.

N-(2-Ацетил-5-бензилокси-4-метоксифенил)-3-фторбензамид (14) получали из соединений 3 и 5. Желтое твердое вещество; выход: 86,6%; т.пл. 162-163°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 393 (M^+); 1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.62 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.26-7.52 (m, 7H), 7.54-7.78 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 12.70 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 29.10, 56.42, 70.40, 104.74, 114.45, 115.29, 115.83, 119.59 (d, J=21,5 Гц), 123.36, 128.53, 128.95, 131.74 (d, J=7,5 Гц), 136.28, 136.45, 137.30 (d, J=6,5 Гц), 144.43, 153.26, 162.71 (d, J=244 Гц), 163.91, 202.48. Анализ: рассчитано для $C_{23}H_{20}FNO_4$: C, 70,22; H, 5,12; N, 3,56; обнаружено: C, 70,20; H, 5,14; N, 3,52.

N-(2-Ацетил-5-бензилокси-4-метоксифенил)-4-фторбензамид (15) получали из соединений 3 и 6. Желтое твердое вещество; выход: 67,1%; т.пл. 168-169°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 393 (M^+); 1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.63 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 7H), 7.9-8.1 (m, 3H), 8.54 (s, 1H), 12.69 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 29.11, 56.47, 70.41, 104.73, 115.39, 115.83, 116.27, 116.72, 128.53, 128.94, 130.17 (d, J=9,0 Гц), 132.54 (d, J=9,5 Гц), 136.48, 136.58, 144.33, 153.33, 164.24, 166.82, 202.48. Анализ: рассчитано для $C_{23}H_{20}FNO_4$: C, 70,22; H, 5,12; N, 3,56; обнаружено: C, 70,24; H, 5,12; N, 3,59.

2-(2-Фторфенил)-5,6-диметоксихинолин-4-он (16). К суспензии соединения 7 (0,50 г; 1,58 ммоль) в трет-бутиловом спирте (30 мл) добавляли трет-бутилат калия (1,0 г; 8,93 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 20 ч и упаривали. Остаток обрабатывали 10%-ным раствором хлорида аммония (30 мл). Твердый осадок собирали и промывали н-гексаном и Me_2CO . Неочищенный продукт перекристаллизовывали из $MeOH$, что позволило получить желтые игольчатые кристаллы соединения 16 (0,27 г; 0,9 ммоль). Выход: 57,1%; т.пл. 215-217°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 299 (M^+); ИК (KBr): 1628 (C=O) cm^{-1} ; 1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.06 (s, 1H), 7.3-7.6 (m, 5H), 7.60-7.71 (m, 1H). Анализ: рассчитано для $C_{17}H_{14}FNO_3$: C, 68,22; H, 4,71; N, 4,68; обнаружено: C, 68,24; H, 4,67; N, 4,71.

2-(3-Фторфенил)-5,6-диметоксихинолин-4-он (17) получали из соединения 8. Желтые игольчатые кристаллы; выход: 53,1%; т.пл. 190-192°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 299 (M^+); ИК (KBr): 1599 (C=O) cm^{-1} ; 1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 7.28-7.40 (m, 1H), 7.46-7.60 (m, 3H), 7.64-7.76 (m, 2H). Анализ: рассчитано для $C_{17}H_{14}FNO_3$: C, 68,22; H, 4,71; N, 4,68; обнаружено: C, 68,17; H, 4,68; N, 4,66.

2-(4-Фторфенил)-5,6-диметоксихинолин-4-он (18) получали из соединения 9. Белые

игольчатые кристаллы; выход: 54,6%; т.пл. 227-229°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 299 (M^+); ИК (KBr): 1607 (C=O) см^{-1} ; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.72 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.83-7.90 (m, 2H). Анализ: рассчитано для C₁₇H₁₄FNO₃: C, 68,22; H, 4,71; N, 4,68; обнаружено: C, 68,16; H, 4,68; N, 4,65.

5 2-(2-Фторфенил)-5,6-метилендиоксихинолин-4-он (19) получали из соединения 10.

Желтое твердое вещество; выход: 47,6%; т.пл. 282-283°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 283 (M^+); ИК (KBr): 1605 (C=O) см^{-1} ; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 5.92 (s, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.09

10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.55-7.70 (m, 2H), 11.71 (s, 1H). Анализ: рассчитано для C₁₆H₁₀FNO₃: C, 67,84; H, 3,56; N, 4,94; обнаружено: C, 67,82; H, 3,53; N, 4,91.

2-(3-Фторфенил)-5,6-метилендиоксихинолин-4-он (20) получали из соединения 11.

Белое твердое вещество; выход: 44,9%; т.пл. 286-288°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 283 (M^+);

15 ИК (KBr): 1609 (C=O) см^{-1} ; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 6.11 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.19-7.36 (m, 3H), 7.55-7.67 (m, 3H), 11.71 (s, 1H). Анализ: рассчитано для C₁₆H₁₀FNO₃: C, 67,84; H, 3,56; N, 4,94; обнаружено: C, 67,90; H, 3,52; N, 4,95.

2-(4-Фторфенил)-5,6-метилендиоксихинолин-4-он (21) получали из соединения 12.

20 Белое твердое вещество; выход: 45,9%; т.пл. 286-288°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 283 (M^+); ИК (KBr): 1613 (C=O) см^{-1} ; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 6.10 (s, 3H), 7.17-7.31 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 2H), 11.46 (s, 1H). Анализ: рассчитано для C₁₆H₁₀FNO₃: C, 67,84; H, 3,56; N, 4,94; обнаружено: C, 67,88; H, 3,51; N, 4,97.

25 7-Бензилокси-2-(2-фторфенил)-6-метоксихинолин-4-он (22) получали из соединения 13. Белое твердое вещество; выход: 60,5%; т.пл. 132-134°C MS; (EI 70 эВ): m/z 375 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.82 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.20-7.80 (m, 11H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 56.02, 70.40, 101.86, 104.14, 108.80, 116.77 (d, J=21,5 Гц), 118.86, 123.30 (d, J=13 Гц), 125.43, 128.50, 128.97, 131.24, 132.56 (d, J=8,0 Гц), 136.58, 137.08, 144.73, 147.73, 152.52, 159.64 (d, J=247 Гц), 174.57. Анализ: рассчитано для C₂₃H₁₈FNO₃: C, 73,59; H, 4,83; N, 3,73; обнаружено: C, 73,55; H, 4,81; N, 3,71.

30 7-Бензилокси-2-(3-фторфенил)-6-метоксихинолин-4-он (23) получали из соединения 14. Белое твердое вещество; выход: 64,3%; т.пл. 154-155°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 375 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.83 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 8H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.60-7.80 (m, 2H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 56.07, 70.45, 102.27, 103.72, 106.03, 114.71 (d, J=23,5 Гц), 117.56 (d, J=20,5 Гц), 118.44, 123.95, 128.56, 128.99, 131.50, 136.49, 137.41, 148.02, 148.44, 152.72, 165.13, 173.61. Анализ: рассчитано для C₂₃H₁₈FNO₃: C, 73,59; H, 4,83; N, 3,73; обнаружено: C, 73,61; H, 4,80; N, 3,72.

40 7-Бензилокси-2-(4-фторфенил)-6-метоксихинолин-4-он (24) получали из соединения 15. Белое твердое вещество; выход: 64,4%; т.пл. 248-249°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 375 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.80 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.20-7.60 (m, 9H), 7.80-8.00 (m, 2H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 55.96, 70.36, 101.41, 104.51, 106.61, 116.30 (d, J=21,5 Гц), 119.27, 128.56, 128.99, 130.05 (d, J=8,0 Гц), 136.60, 147.39, 148.06, 152.19, 163.63 (d, J=246,5 Гц), 176.10. Анализ: рассчитано для C₂₃H₁₈FNO₃: C, 73,59; H,

4,83; N, 3,73; обнаружено: C, 73.56; H, 4,83; N, 3,75.

2,3-Диметоксиацетофенон (26). К перемешиваемому раствору 2,3-диметоксибензонитрила (25) (5,0 г; 30 ммоль) в Et₂O (12,5 мл) в атмосфере N₂ добавляли бромид метилмагния (37%-ный в Et₂O) (12,5 мл; 37 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч и затем добавляли 50%-ную AcOH (20 мл). После перемешивания в течение 30 мин раствор выливали в измельченный лед, экстрагировали CH₂Cl₂, промывали 10%-ным Na₂CO₃, затем водой, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (SiO₂; н-гексан:EtOAc = 4:1),

10 получая соединение 26. Жидкость; выход: 92,5%; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 2.56 (S, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц): δ 31.18, 55.98, 61.29, 115.83, 120.80, 123.94, 133.62, 148.63, 153.04, 200.26. Анализ: рассчитано для C₁₀H₁₂O₃: C, 66,65; H, 6,71; обнаружено: C, 66,60; H, 6,73.

15 6-Амино-2,3-диметоксиацетофенон (1). Соединение 26 (5,0 г; 27,8 ммоль) перемешивали при -5±1°C и по каплям добавляли 70%-ную HNO₃ (60 мл). После перемешивания при -5±1°C в течение 10 мин реакционную смесь выливали в измельченный лед, экстрагировали CH₂Cl₂. Экстракт промывали 10%-ным Na₂CO₃, 20 затем водой, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенное промежуточное соединение (27) использовали непосредственно на следующей стадии.

Раствор соединения 27 (1,85 г; 8,22 ммоль) в безводном MeOH (40 мл) гидрировали в присутствии 10%-ного Pd/C (0,5 г) при 25±2°C в течение 2 ч. Pd/C отфильтровывали и фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂; н-гексан: EtOAc = 25:1), получая соединение 1. Жидкость; выход: 43,7%; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.41 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 6.41 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6.98 (d, J=9,0 Гц, 1H); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 33.09, 57.58, 61.14, 111.82, 116.82, 121.15, 142.62, 144.22, 149.87, 201.88. Анализ: рассчитано для C₁₀H₁₃NO₃: C, 61,53; H, 6,71; N, 7,18; обнаружено: C, 61,51; H, 6,74; N, 7,22.

2,3-Дигидроксиацетофенон (30). К раствору 1,2-дигидроксибензола (28) (2,0 г; 18,2 ммоль) в AcOH (1,3 г; 21,7 ммоль) добавляли диэтиловый эфир трифтторида бора (98%-ный в Et₂O, 2 мл). Смесь обрабатывали в условиях облучения микроволнами (300 Вт)

35 в течение 1,5 мин и затем охлаждали до 25°C. Реакционную смесь растворяли в дихлорметане (10 мл) и H₂O (примерно 20 мл). Органический слой промывали 10%-ным NaHCO₃ и затем водой, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (SiO₂, CH₂Cl₂), получая соединение 30. Желтое

40 твердое вещество; выход: 10,4%; т.пл. 76-77°C; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 2.58 (s, 3H), 5.79 (s, 1H), 6.79 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 12.45 (s, 1H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц): δ 26.73, 118.79, 119.52, 120.39, 121.44, 145.40, 149.50, 205.08. Анализ: рассчитано для C₈H₈O₃: C, 63,15; H, 5,30; обнаружено: C, 63,10; H, 5,33.

45 2,3-Метилендиоксиацетофенон (31). К суспензии K₂CO₃ (1,24 г; 9,0 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли дийодметан (2,4 г; 9,0 ммоль). Смесь нагревали до 100-110°C и по каплям добавляли раствор соединения 15 (1,0 г; 6,6 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч, выливали в измельченный лед и экстрагировали

CH_2Cl_2 . Экстракт промывали рассолом, сушили над MgSO_4 и упаривали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , н-гексан: EtOAc = 4:1), получая соединение 31. Белое твердое вещество; выход: 61,0%; т.пл. 89-91°C; ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.58 (s, 3H), 6.07 (s, 2H), 6.87 (q, $J=7,8$ Гц, 1H), 6.95 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7.35 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц): δ 30.29, 101.58, 112.51, 120.27, 121.25, 121.43, 148.00, 148.60, 195.58. Анализ: рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$: C, 65,85; H, 4,91; обнаружено: C, 65,75; H, 4,93.

6-Амино-2,3-метилендиоксиацетофенон (2). Соединение 31 (0,63 г; 3,7 ммоль) приводили во взаимодействие таким же образом, как описано для соединения 1, получая соединение 2. Желтое твердое вещество; выход: 48,2%; т.пл. 102-104°C; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц): δ 2.44 (s, 3H), 5.92 (s, 2H), 6.14 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.89 (d, $J=8,6$ Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6 , 50 МГц): δ 32.63, 101.08, 105.44, 107.71, 115.75, 136.77, 146.80, 148.78, 198.02. Анализ: рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 60,33; H, 5,06; N, 7,82; обнаружено: C, 60,31; H, 5,09; N, 7,83.

4-Бензилокси-3-метоксиацетофенон (35). К раствору ацетованилена (33) (4,70 г; 28,3 ммоль) в MeCN (60 мл) добавляли K_2CO_3 (8,05 г; 58,3 ммоль) и KI (0,20 г; 1,2 ммоль).

Смесь перемешивали в атмосфере N_2 и по каплям добавляли бензилбромид (34) (4,0 мл; 34 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч и затем охлаждали до 25°C, после этого полученный осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали и очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , н-гексан: CH_2Cl_2 =1:2), получая соединение 30. Белое твердое вещество; выход: 70,3%; т.пл. 87-88°C; ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.51 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.86 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7.21-7.55 (m, 7H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц): δ 26.19, 56.05, 70.79, 110.53, 112.13, 123.07, 127.18, 128.10, 128.68, 130.72, 136.28, 149.49, 152.41, 196.80. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 74,98; H, 6,29; обнаружено: C, 75,02; H, 6,25.

4-Бензилокси-3-метокси-6-нитроацетофенон (36). К раствору соединения 35 (1,24 г; 4,83 ммоль) в AcOH (15 мл) по каплям при $0^\circ\pm 1^\circ\text{C}$ добавляли дымящую HNO_3 (1,5 мл; 36 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч и затем выливали в измельченный лед. Осадок собирали и промывали H_2O . Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , н-гексан: EtOAc = 2:1), получая соединение 36.

Желтое твердое вещество; выход: 68,8%; т.пл. 142-143°C; ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.46 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 7.64 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц): δ 30.41, 56.67, 71.39, 108.78, 127.56, 128.56, 128.84, 133.08, 135.19, 138.21, 148.54, 154.53, 200.13. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: C, 63,78; H, 5,02; N, 4,65; обнаружено: C, 63,82; H, 5,00; N, 4,63.

2-Амино-4-бензилокси-5-метоксиацетофенон (3). К раствору соединения 36 (1,0 г; 3,32 ммоль) в безводном EtOH (100 мл) добавляли дигидрат хлорида олова (3,7 г; 16,4 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и затем охлаждали до 25°C и выливали в 5%-ный раствор NaHCO_3 . Осадок собирали, промывали H_2O и затем экстрагировали EtOAc . Экстракт промывали H_2O , сушили над MgSO_4 и упаривали.

Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , н-гексан:EtOAc = 1:1), получая соединение 7с. Желтое твердое вещество; выход: 72,2%; т.пл. 135-137°C; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.39 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.05

⁵ (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 28.21, 56.94, 69.87, 100.05, 109.70, 115.40, 128.34, 128.49, 128.93, 136.83, 139.45, 148.74, 154.64, 198.06. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 70,83; H, 6,32; N, 5,16; обнаружено: C, 70,82; H, 6,30; N, 5,20.

¹⁰ 2-(2-Фторфенил)-5-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он (37). К раствору соединения 16 (0,2 г; 0,67 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) по каплям при $0^\circ\pm1^\circ\text{C}$ добавляли 5 мл раствора BCl_3 (1 М в CH_2Cl_2). Смесь перемешивали при $25\pm1^\circ\text{C}$ в течение 2 ч, затем выливали в измельченный лед, экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали H_2O , сушили над MgSO_4 и упаривали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (¹⁵ SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=15:1$) и перекристаллизовывали из MeOH, получая соединение 37.

Желтое твердое вещество; выход: 24,1%; т.пл. 268-270°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 285 (M^+); ИК (KBr): 1604,77 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.78 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.54-7.72 (m, 2H), 12.25 (s, 1H), 14.54 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 55.80, 106.22, 106.43, 112.88, 116.36 (d, J=23 Гц), 120.81, 121.96 (d, J=13,5 Гц), 125.04, 130.85, 132.67 (d, J=8,6 Гц), 135.09, 141.02, 146.27, 149.29, 158.92 (d, J=247,7 Гц), 181.97. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$: C, 67,36; H, 4,24; N, 4,91; обнаружено: C, 67,32; H, 4,26; N, 4,89.

²⁵ 2-(3-Фторфенил)-5-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он (38) получали из соединения 17 и BCl_3 . Желтое твердое вещество; выход: 26,7%; т.пл. 274-276°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 285 (M^+); ИК (KBr): 1606,70 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.77 (s, 3H), 6.33 (s, 1H), 7.11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7.33-7.48 (m, 2H), 7.51-7.76 (m, 3H), 12.09 (s, 1H), 14.56 (s, 1H); ³⁰ ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 57.19, 104.82, 106.97, 113.39, 115.09 (d, J=23 Гц), 118.06 (d, J=21 Гц), 121.07, 124.32, 131.64 (d, J=9,0 Гц), 135.61, 136.16 (d, J=8,0 Гц), 141.49, 149.64, 150.12, 162.64 (d, J=242,5 Гц), 182.69. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$: C, 67,36; H, 4,24; N, 4,91; обнаружено: C, 67,35; H, 4,24; N, 4,92.

³⁵ 2-(4-Фторфенил)-5-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он (39) получали из соединения 18 и BCl_3 . Желтое твердое вещество; выход: 23,0%; т.пл. 307-309°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 285 (M^+); ИК (KBr): 1610,56 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.76 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 7.08 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.82-7.89 (m, 2H), 12.01 (s, 1H), 14.60 (s, 1H); ⁴⁰ ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 57.19, 104.53, 106.84, 113.23, 116.47 (d, J=22 Гц), 120.99, 130.55 (d, J=9,0 Гц), 135.62, 141.45, 149.69, 150.64, 164.02 (d, J=247 Гц), 182.59. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$: C, 67,36; H, 4,24; N, 4,91; обнаружено: C, 67,36; H, 4,24; N, 4,92.

⁴⁵ 2-(2-Фторфенил)-5,6-дигидроксихинолин-4-он (40). Раствор соединения 19 (0,1 г; 0,35 ммоль) в безводном MeOH (30 мл) гидрировали в присутствии 10%-ного Pd/C (0,2 г) при $25\pm2^\circ\text{C}$ в течение 40 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , EtOAc:MeOH=30:1), получая соединение 40. Белое твердое вещество; выход: 13,7%; т.пл. 152-154°C; MS

(EI, 70 эВ): m/z 271 (M^+); ИК (KBr): 1622,13 (C=O) см⁻¹; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 6.03 (s, 1H), 7.15 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7.30-7.70 (m, 6H), 9.72 (s, 1H), 11.76 (s, 1H); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 107.67, 108.57, 116.75 (d, J=21,5 Гц), 120.54, 122.67, 123.36, 125.42,

⁵ 126.70, 131.22, 132.49, 134.35, 144.30, 154.29, 159.43 (d, J=248,5 Гц), 176.82. Анализ: рассчитано для C₁₅H₁₀FNO₃: C, 66,42; H, 3,72; N, 5,16; обнаружено: C, 66,38; H, 3,70; N, 5,15.

2-(3-Фторфенил)-5,6-дигидроксихинолин-4-он (41) получали из соединения 20. Белое твердое вещество; выход: 15,0%; т.пл. 307-308°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 271 (M^+); ИК (KBr): 1608,63 (C=O) см⁻¹; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 6.25 (s, 1H), 7.15 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.50-7.80 (m, 4H), 9.72 (s, 1H), 11.60 (s, 1H); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 106.38, 107.57, 114.65 (d, J=23 Гц), 117.38 (d, J=21,5 Гц), 120.91, 122.62, 123.91, 126.81, 131.52 (d, J=8,5 Гц), 134.45, 137.17, 147.66, 154.36, 162.70 (d, J=242 Гц), 176.82. Анализ: рассчитано для C₁₅H₁₀FNO₃: C, 66,42; H, 3,72; N, 5,16; обнаружено: C, 66,43; H, 3,74; N, 5,13.

2-(4-Фторфенил)-5,6-дигидроксихинолин-4-он (42) получали из соединения 21. Белое твердое вещество; выход: 13,9%; т.пл. 332-334°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 271 (M^+); ИК (KBr): 1614,42 (C=O) см⁻¹; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 6.18 (s, 1H), 7.14 (dd, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.59 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7.79-7.86 (m, 2H), 9.70 (s, 1H), 11.59 (s, 1H); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 106.24, 107.68, 116.39 (d, J=21,5 Гц), 120.71, 122.48, 126.73, 130.19 (d, J=8,5 Гц), 131.38, 134.42, 148.24, 154.20, 163.70 (d, J=247,5 Гц), 176.81. Анализ: рассчитано для C₁₅H₁₀FNO₃: C, 66,42; H, 3,72; N, 5,16; обнаружено: C, 66,47; H, 3,69; N, 5,14.

2-(2-Фторфенил)-7-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он (43). Соединение 22 (0,3 г; 0,80 ммоль) приводили во взаимодействие таким же образом, как описано для соединения 40, получая соединение 43. Белое твердое вещество; выход: 61,3%; т.пл. 277-279°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 285 (M^+); ИК (KBr): 1622,13 (C=O) см⁻¹; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.82 (s, 3H), 6.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.32-7.50 (m, 3H), 7.50-7.67 (m, 2H), 10.22 (s, 1H), 11.68 (s, 1H); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 55.52, 102.72, 105.37, 108.20, 116.28 (d, J=22,5 Гц), 118.07, 122.94, 124.92, 130.75, 131.99 (d, J=7,95 Гц), 136.45, 143.61, 146.58, 151.59, 158.98 (d, J=246,9 Гц), 175.30. Анализ: рассчитано для C₁₆H₁₂FNO₃: C, 67,36; H, 4,24; N, 4,91; обнаружено: C, 67,37; H, 4,26; N, 4,90.

2-(3-Фторфенил)-7-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он (44) получали из соединения 23. Белое твердое вещество; выход: 44,8%; т.пл. 326-328°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 285 (M^+); ИК (KBr): 1606,70 (C=O) см⁻¹; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.81 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.27-7.42 (m, 2H), 7.47-7.70 (m, 3H), 10.20 (s, 1H), 11.44 (s, 1H); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 55.92, 103.35, 104.70, 106.67, 114.59 (d, J=23 Гц), 117.26 (d, J=21 Гц), 118.85, 123.85, 131.47 (d, J=8,0 Гц), 136.85, 137.16, 146.94, 147.33, 151.93, 162.69 (d, J=242,5 Гц), 176.37. Анализ: рассчитано для C₁₆H₁₂FNO₃: C, 67,36; H, 4,24; N, 4,91; обнаружено: C, 67,32; H, 4,22; N, 4,93.

2-(4-Фторфенил)-7-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он (45) получали из соединения

24. Белое твердое вещество; выход: 42,5%; т.пл. 352-354°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 285 (M^+); ИК (KBr): 1610,56 (C=O) см^{-1} ; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.80 (s, 3H), 6.19 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 3H), 7.70-7.90 (m, 2H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 55.89, 103.50, 104.55, 106.18, 116.30 (d, J=21,5 Гц), 118.41, 130.03 (d, J=8,5 Гц), 131.57, 137.22, 147.00, 148.01, 152.21, 163.58 (d, J=246 Гц), 175.93. Анализ: рассчитано для $C_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$: С, 67,36; Н, 4,24; N, 4,91; обнаружено: С, 67,39; Н, 4,20; N, 4,89.

2-(3-Фторфенил)-6-метоксихинолин-4,5-диил-бис(дibenзил-фосфат) (48).

Способ А. К перемешиваемому раствору соединения 38 (0,12 г; 0,42 ммоль) в безводном THF (20 мл) добавляли NaH (96 мг; 4 ммоль) при $0^\circ\pm 1^\circ\text{C}$. После перемешивания в течение 1 ч добавляли тетрабензил-пирофосфат (46) (430 мг; 0,8 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 25 мин. Реакционную смесь фильтровали и промывали CH_2Cl_2 . Фильтрат концентрировали под вакуумом при температуре ниже 30°C. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , н-гексан:EtOAc), получая соединение 48. Жидкость; выход: 95,0%; Способ В. К перемешиваемому раствору соединения 38 (1,85 г; 6,5 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли CCl_4 (10 экв.) при -10°C. Добавляли N,N-дизопропилэтиламин (DIPEA) (4,2 экв.), затем N,N-диметиламинопиридин (DMAP) (0,2 экв.). Через одну минуту по каплям начинали добавлять дibenзилфосфат (47). Когда реакция завершалась по данным TLC, добавляли 0,5 M водный KH_2PO_4 , смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали H_2O , сушили над MgSO_4 и упаривали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (EA (этилацетат):н-гексан = 1:1), получая соединение 48. Жидкость; выход: 96,0%. Соединение 48: MS (EI, 70 эВ): m/z 805 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.87 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.20-7.36 (m, 21H), 7.47-7.60 (m, 1H), 7.72-7.84 (m, 4H), 8.01 (d, J=9,4 Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 57.27, 69.63, 69.74, 70.12, 70.23, 110.20, 113.57, 114.03, 116.23, 116.92, 117.35, 119.48, 123.28, 128.10, 128.38, 128.70, 128.79, 128.85, 128.95, 131.35, 131.51, 135.79, 135.94, 136.32, 136.47, 140.41, 140.56, 145.39, 149.74, 149.82, 153.44, 153.57, 153.92, 160.71, 165.56. Анализ ($C_{44}\text{H}_{38}\text{FNO}_9\text{P}_2$) С, Н, N.

2-(3-Фторфенил)-6-метоксихинолин-4,5-диил-бис(дигидрофосфат) (49). Суспензию соединения 48 (153 мг; 0,19 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) гидрировали в присутствии 10%-ного Pd/C (80 мг) при 25°C в течение 15 мин. Катализатор и осадок собирали, проводили растворение в 10%-ном растворе NaHCO_3 и затем фильтровали. Фильтрат подкисляли, используя разб. водн. HCl, затем собирали осадок и промывали ацетоном, получая соединение 49. Желтое твердое вещество; выход: 87%; т.пл. >300°C; MS (ESI): m/z 444 ($M-\text{H}^-$); ^1H -ЯМР ($D_2\text{O}$, 200 МГц): δ 3.85 (s, 3H), 7.29 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.43-7.68 (m, 4H), 7.72-7.92 (m, 2H). Анализ ($C_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_9\text{P}_2$) С, Н, N.

2-(3-Фторфенил)-6-метоксихинолин-4,5-диил-бис(динатрийфосфат) (50). К перемешиваемому раствору NaHCO_3 (0,67 г; 8,0 ммоль) в H_2O (20 мл) добавляли соединение 49 (0,89 г; 2,0 ммоль) при $0^\circ\pm 1^\circ\text{C}$. По завершении добавления реакционную смесь убирали из ледяной бани, перемешивали при 25°C в течение 10 мин и фильтровали через целинку, когда больше не наблюдали никакого растворения твердого вещества. Полученный фильтрат (15 мл) выливали в ацетон (60 мл) и выдерживали в ледяной бане в течение 1 ч. Осадок собирали и промывали охлажденным во льду ацетоном (10

мл×5). Твердое вещество сушили под вакуумом, получая соединение 50. Белое твердое вещество; выход: 52,3%; т.пл. >300°C; MS(ESI): m/z 534 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (D₂O, 200 МГц): δ 3.81 (s, 3H), 7.10 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7.34-7.52 (m, 2H), 7.60-7.72 (m, 4H). Анализ (C₁₆H₁₀FNNa₄O₉P₂) C, H, N.

Дибензил-2-(3-фторфенил)-6-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-5-ил-fosфат (51). Суспензию соединения 48 (2,42 мг; 3,0 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом при температуре ниже 30°C. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, н-гексан:

EtOAc), получая соединение 51. Желтое твердое вещество; выход: 80,0%; т.пл. 136-138°C; MS (ESI): m/z 544,5 (M-H)⁻; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.75 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.26-7.50 (m, 11H), 7.50-7.78 (m, 6H); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 57.19, 69.32, 69.44, 108.51, 114.46, 114.93, 116.74, 117.38, 119.24, 123.92, 128.04, 128.51, 128.82, 131.49, 131.65, 136.74, 137.07, 137.23, 147.00, 160.29, 176.88. Анализ (C₃₀H₂₅FNO₆P) C, H, N.

2-(3-Фторфенил)-6-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-5-ил-дигидро-fосфат (52). Соединение 51 (0,25 г; 0,46 ммоль) приводили во взаимодействие таким же образом, как описано для соединения 49, получая соединение 52. Желтое твердое вещество; выход: 63,7%; т.пл. 179-181°C; MS (ESI): m/z 366 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (D₂O+NaOD, 200 МГц): δ 3.76 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 7.05 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7.24-7.60 (m, 5H). Анализ (C₁₆H₁₃FNO₆P) C, H, N.

2-(3-Фторфенил)-6-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-5-ил-fосфат натрия (53).

Соединение 52 (0,73 г; 2,0 ммоль) приводили во взаимодействие таким же образом, как описано для соединения 50, получая соединение 53. Желтое твердое вещество; выход: 48,0%; т.пл. >300°C; MS (ESI): m/z 410 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (D₂O, 200 МГц): δ 3.72 (s, 3H), 6.54 (s, 3H), 6.99 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7.15-7.55 (m, 5H). Анализ (C₁₆H₁₁FNNa₂O₆P) C, H, N.

I-2. Противораковая активность

Тестирование соединений *in vitro*

Анализы с использованием MTT (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-

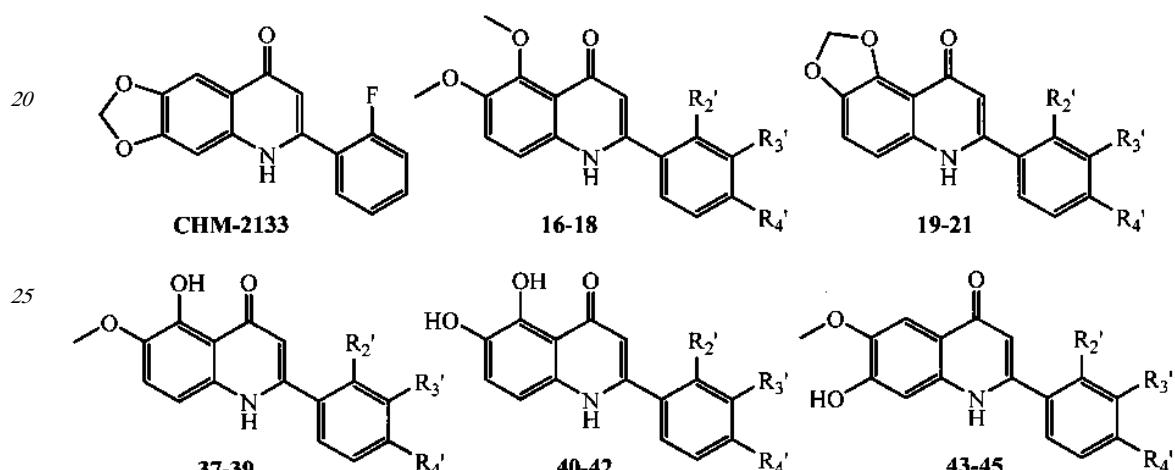
дифенилтетразолийбромида)^{21, 22}. Клетки HL-60, HCT-116, Нер 3В, H460, Detroit 551 и HT29/FuR обрабатывали тестируемыми соединениями в течение указанных периодов времени. После обработки клетки один раз промывали PBS (забуференным фосфатом физиологическим раствором) и инкубировали с MTT (Sigma, St. Louis, MO, USA) в течение 2 ч. Формазановый осадок растворяли в 150 мкл DMSO и измеряли поглощение, используя ридер для ELISA (иммуноферментного твердофазного анализа) на длине волн 570 нм.

Результаты

Проводили скрининг цитотоксичности 5,6- и 6,7-дизамещенных 2-(фторфенил)хинолин-4-онов (16-21, 37-45) и CHM-2133 в отношении HL-60, HCT-116, Нер3В, H-460 и нормальных клеток человека Detroit 551 и результаты суммировали в Таблице 1. Среди 5,6-диметоксипроизводных (16-18) 3-фторпроизводное (17) демонстрировало наибольшую цитотоксичность, хотя и относительно более слабую, чем соединение CHM-2133, взятое авторами изобретения в качестве положительного контроля. Между тем, оба соединения 19 и 20, содержащие группировку метилендиокси, соединяющую мостиковой связью положения 5 и 6 своего хинолинового кольца, демонстрировали

значительную цитотоксичность, хотя и более слабую, чем CHM-2133. Далее, несмотря на то, что все три 5-гидрокси-6-метоксипроизводные (37-39) показали значительную цитотоксичность, соединения 37 и 38, содержащие 2'- или 3'-фторзаместитель на 2-фенильной группе, демонстрировали более высокую цитотоксичность, но более низкую

5 в отношении нормальных клеток человека Detroit 551, чем CHM-2133. В соответствии с той же тенденцией было обнаружено, что среди 5,6-дигидрокси- (40-42) и 7-гидрокси-6-метокси- (43-45) производных, производные, содержащие группу 2'-фтор- (40, 43) и 10 3'-фтор- (41, 44), демонстрировали более высокую цитотоксичность. В целом было обнаружено, что цитотоксичность у 4'-фторфенильных производных (18, 21, 39, 42 и 15 45) оказалась слабее, чем у 2'-фторфенильных производных (16, 19, 37, 40 и 43) и 3'-фторфенильных производных (17, 20, 38, 41 и 44). Соединения 37 и 38 рассматриваются среди них как наиболее перспективные противораковые агенты. Ни одно из приведенных 15 показатели цитотоксичности для CHM-2133 и целевых соединений 16-21 и 37-45. На Фиг. 3А-3С для соединения 38 показано различие в проявлениях активности в отношении 60 клеточных линий рака человека.



30

35

40

45

Таблица 1

Соед.	R_2'	R_3'	R_4'	IC ₅₀ ^a (мкМ)					
				HL-60	HCT116	Нер3В	H460	Detroit 551	HT29/5FuR
5	CHM-	F	H	H	0,08	0,15	0,13	0,14	8,2
	2133								NA ^b
10	16	F	H	H	3,7	> 20	> 20	> 20	2,03
	17	H	F	H	1,3	1,2	2,6	3,5	100
15	18	H	H	F	2,0	> 20	> 20	> 20	2,02
	19	F	H	H	1,0	2,1	1,9	4,5	0,69
20	20	H	F	H	0,7	2,5	2,4	3,2	0,82
	21	H	H	F	> 10	> 10	> 10	> 10	0,53
25	37	F	H	H	0,067	0,05	0,05	0,11	10
	38	H	F	H	0,039	0,073	0,078	0,088	> 50
30	39	H	H	F	1,8	2,4	11,0	8,8	> 25
	40	F	H	H	0,5	0,6	3,9	4,1	1,63
35	41	H	F	H	0,3	8,2	6,9	6,1	> 100
	42	H	H	F	38,6	> 100	100	100	NA ^b
40	43	F	H	H	1,3	5,8	5,3	4,4	29,7
	44	H	F	H	0,9	1,1	5,3	4,8	10
45	45	H	H	F	38,2	> 100	> 100	> 100	0,30
									0,37

Опухолевые клетки человека обрабатывали образцами соединений в разных концентрациях в течение 48 ч.

^a Данные представлены в виде IC₅₀ (мкМ, концентрации, вызывающей 50%-ный ингибирующий эффект в отношении пролиферации).

^b NA=не анализировали.

Анализ противоопухолевой активности *in vivo*

Опухолевая клеточная линия Нер-3В была приобретена в Американской коллекции типовых культур (ATCC™ HB-8064, клетки гепатоклеточной карциномы человека).

Культуральная среда содержала DMEM (модифицированную Дульбекко среду Игла) (90%); фетальную сыворотку теленка (10%) и 1% пенициллина-стрептомицина.

Опухолевые клетки инкубировали в атмосфере, содержащей 5% CO₂, при 37°C.

В этом исследовании использовали самцов бестимусных мышей Balb/c в возрасте 4-6 недель весом 18-20 г, полученных из Национального центра здоровья животных (National Animal Center). В продолжение эксперимента всех животных размещали на стеллажах с отдельными вентилируемыми клетками (IVC-стеллажах, изолирующей минисистеме на 36 мест (36 Mini Isolator system)) в специальных беспатогенных условиях (SPF). В каждой клетке (размером в см: длиной 26,7 × шириной 20,7 × высотой 14,0), стерилизованной автоклавированием, размещали по 8 мышей и далее животных содержали с выполнением гигиенических требований к условиям окружающей среды при контролируемой температуре (20-24°C) и влажности (40%-70%) в условиях 12-часового цикла свет/темнота. Животным предоставляли свободный доступ к стерилизованному лабораторному корму и стерилизованной дистиллированной воде

без ограничения. Все аспекты этой работы, то есть размещение, проведение экспериментов и утилизацию животных, в целом проводили в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (National Academy Press, Washington, D.C, 1996).

5 В модели опухолевых ксенотрансплантатов с использованием клеточных линий гепатоклеточной карциномы человека (Нер-3В, ATCC HB-8064) самцам бестимусных мышей Balb/c вводили соединения 49 в дозах 7,5; 15 и 30 мг/кг (в/в или п/о, 2х/сут) в течение пяти суток за одну неделю в продолжение четырех следующих друг за другом недель и прекращали введение на 28-е сутки. Соединения 52 в дозах 7,5; 15 и 30 мг/кг
10 (в/в или п/о, 1х/сут) в течение пяти суток за одну неделю в продолжение четырех следующих друг за другом недель и прекращали введение на 28-е сутки. Проводили мониторинг размера опухоли и массы тела и регистрацию выполняли в течение 28 суток. Клетки гепатоклеточной карциномы человека (НЕР-3В, ATCC HB-8064) в
15 количестве 2×10^6 клеток в 0,1 мл вводили подкожной инъекцией в правый бок мышей.
15 Когда размер опухоли достигал >100 мм³ в объеме (принимали за 0-ые сутки), несущих опухоль животных распределяли на несколько групп (по 8 животных в каждой группе) для проведения исследования.

Измеряли массу тела и размер опухоли и регистрацию выполняли каждые 7-е сутки
20 в процессе проведения эксперимента в течение 28 суток. Объем опухоли (мм³) оценивали по формуле: длина × (ширина)² × 0,5 в мм³. Ингибирование роста опухоли рассчитывали в виде отношения Т/С (обработка/контроль) по следующей формуле: Т/С=(Т_n-Т₀)/
(С_n-С₀)×100% (Т₀: объем опухоли в подвергнутой обработке группе на 0-е сутки; Т_n:
25 объем опухоли в подвергнутой обработке группе на n-ые сутки; С₀: объем опухоли в контрольной группе на 0-е сутки; С_n: объем опухоли в контрольной группе на n-ые сутки).

Результаты

Противоопухолевая активность соединений 49 и 52 in vivo. Водорастворимый
30 дифосфат соединения 38 (49) оценивали на модели Нер3В-ксенотрансплантированных бестимусных мышей, используя п/о и в/в пути введения. Результаты, представленные на ФИГ. 4 (A-F), указывают на то, что для противоопухолевой активности соединения 49 прослеживается зависимость от дозы и времени, и в дозе 7,5 мг/кг (в/в или п/о, 2х/сут) его противоопухолевая активность превышает таковую для доксорубицина (5 мг/кг, в/в, 1х/сут; 10 мг/кг, п/о, 1х/сут). В ходе оценки противоопухолевого действия не обнаружено никаких значительных изменений массы тела ни у тестируемых, ни у контрольных мышей (ФИГ. 4С и 4F). Одновременно с этим на той же животной модели оценивали противоопухолевую активность монофосфатного производного соединения 38 (52), используя пероральный путь введения, в дозе 7,5; 15; 30 мг/кг/сутки (Фиг. 5А-F). Как показывают результаты, приведенные на ФИГ. 5А, соединение 52 индуцировало зависимое от дозы и времени ингибирование роста опухоли Нер3В. Значительное подавление опухолевого роста, по меньшей мере превышающее таковое, наблюдаемое после перорального введения доксорубицина в дозе 10 мг/кг/сутки, было зарегистрировано после перорального введения соединения 52 в дозе 7,5 мг/кг/сутки.
40 Почти полное подавление роста опухоли наблюдали после перорального введения в дозе 30 мг/кг/сутки. И вновь, в ходе оценки противоопухолевого действия не обнаружено никаких значительных изменений массы тела ни у тестируемых, ни у контрольных мышей. Аналогично, результаты тестирования противоопухолевого действия как

зависимого от дозы и времени при внутривенном введении, суммированные на ФИГ. 5В, мало чем отличались от результатов для п/о пути введения, и в целом показали несколько лучшую противоопухолевую активность.

II. Серия В

Химический синтез

Промежуточные соединения 5-алкиламино-2-аминоацетофеноны (60-62) получали в соответствии с изложенными ранее способами. Как показано на Схеме 6, исходный 3-хлорацетофенон (54) сначала подвергали нитрованию, используя $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, с образованием 5-хлор-2-нитроацетофенона (55) и 5-хлор-4-нитроацетофенона (56).

- Соединение 55 приводили во взаимодействие по отдельности с различными алкиламинами, получая соответствующие 5-алкиламино-2-нитроацетофеноны (57-59). В результате катализического гидрирования соединений 57-59 получали соответствующие 5-алкиламино-2-аминоацетофеноны (60-62). См. работу L. Li, K.K. Wang, S.C. Kuo, T.S. Wu, D. Lednicer, C.M. Lin, E. Hamel and K.H. Lee, J. Med. Chem., 37, 1126-35 (1994), которая включена в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

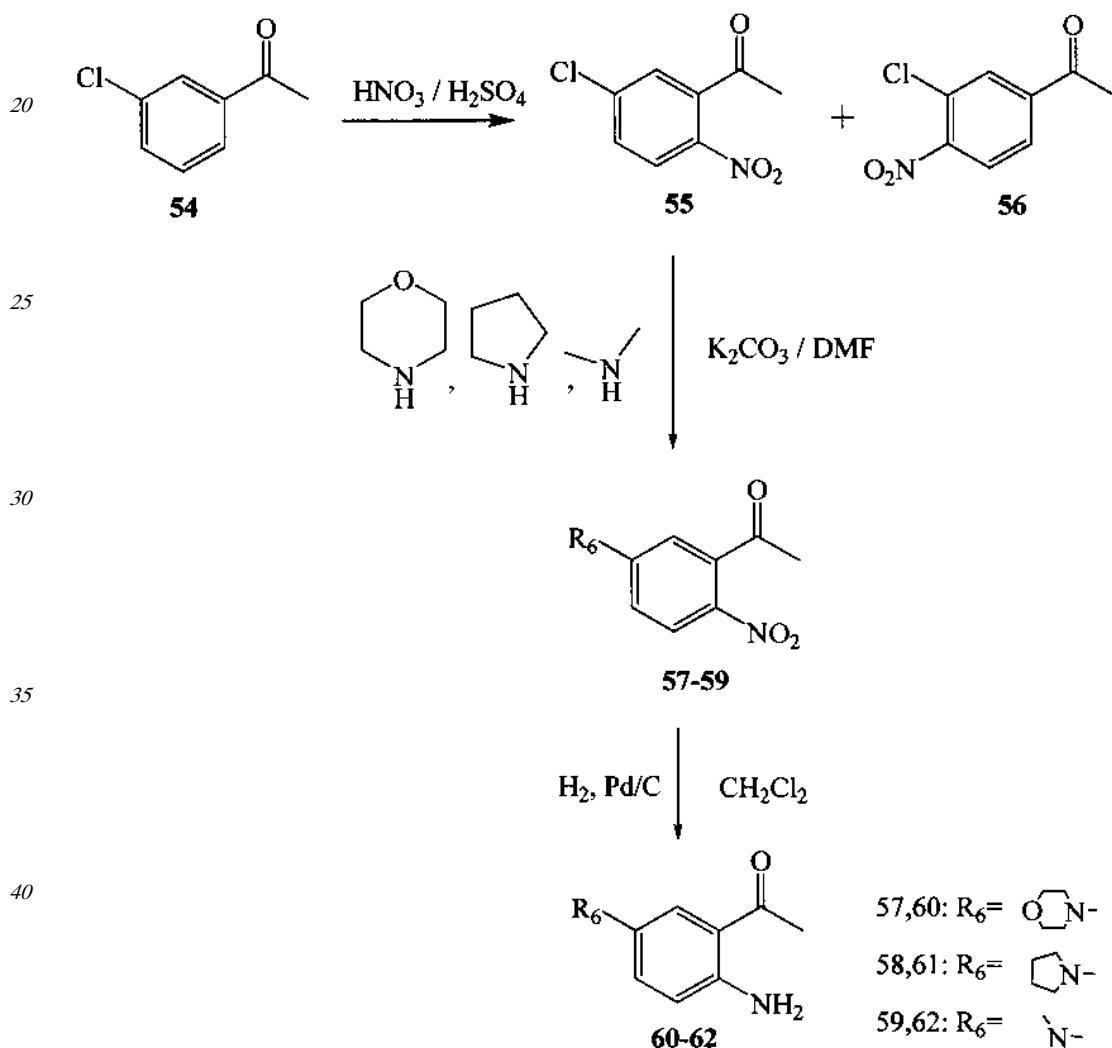


Схема 6

Синтез других промежуточных замещенных бензоилхлоридов (83-91) приводится на Схеме 7 и Схеме 8. В результате этерификации замещенных бензойных кислот (63-67) получали соответствующие сложные эфиры (68-72). Соединения 68-71 обрабатывали

бензилбромидом с получением соответствующих бензилоксипроизводных (73-76). В то же время, соединение 72 обрабатывали дийодметаном, что позволило получить этил-5,6-метилендиоксобензоат (77). Затем соединения 73-77 подвергали гидролизу с использованием NaOH, получая соответствующие кислоты (78-82), которые приводили во взаимодействие с SOCl_2 , что позволило получить хлорангидриды соответствующих кислот (83-87).

Окончательно, как показано на Схеме 8, 5-алкиламино-2-аминоацетофеноны (60-62) по отдельности приводили во взаимодействие с замещенными бензоилхлоридами (83-91), получая соответствующие амиды (92-112), которые далее подвергали циклизации в диоксане в присутствии NaOH, что позволило получить целевые соединения (113-133).

Получали фосфатное производное (147) соединения 138, следуя способу синтеза на Схеме 10. Как представлено на схеме, соединение 138 сначала приводили во взаимодействие с тетрабензилпирофосфатом 46 в THF в присутствии NaH, получая бис(дibenзилфосфат) (145), который без дополнительной очистки далее растворяли в MeOH и перемешивали при 25°C, получая монофосфат (146). Структура соединения 146 была подтверждена данными о химическом сдвиге его протона в положении 3 (δ 6.39) на ^1H -ЯМР-спектре. Затем соединение 146 подвергали каталитическому бензилированию, что позволило получить стабильную монофосфорную кислоту (147).

20

25

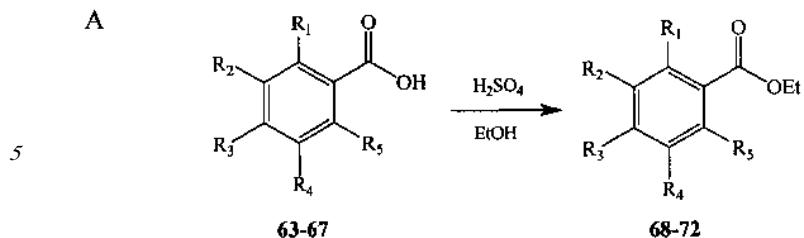
30

35

40

45

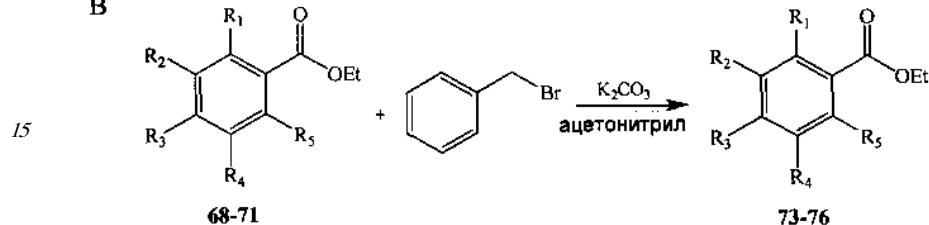
A



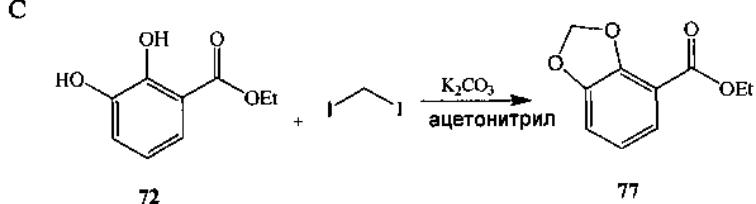
63,68 : R₁=OH;R₂,R₃,R₄,R₅=H
 64,69 : R₂=OH;R₁,R₃,R₄,R₅=H
 65,70 : R₃=OH;R₁,R₂,R₄,R₅=H
 66,71 : R₂=OCH₃;R₃=OH;R₁,R₄,R₅=H
 67,72 : R₁,R₂=OH;R₃,R₄,R₅=H

10

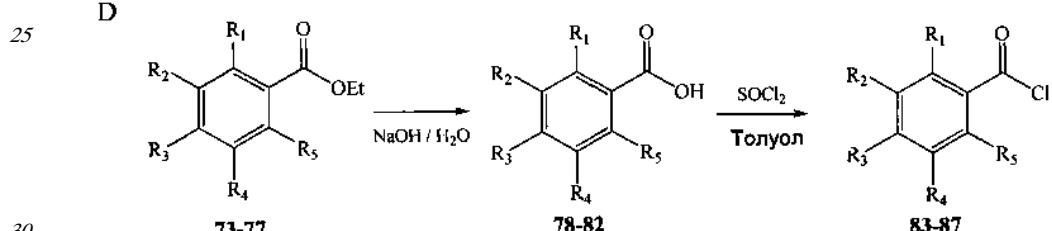
B



20



25



73, 78, 83 : R₁=OBn;R₂,R₃,R₄,R₅=H
 74, 79, 84 : R₂=OBn;R₁,R₃,R₄,R₅=H
 75, 80, 85 : R₃=OBn;R₁,R₂,R₄,R₅=H
 76, 81, 86 : R₂=OCH₃;R₃=OBn;R₁,R₄,R₅=H
 77, 82, 87 : R₁,R₂=OCH₂O;R₃,R₄,R₅=H

35

Схема 7

40

45

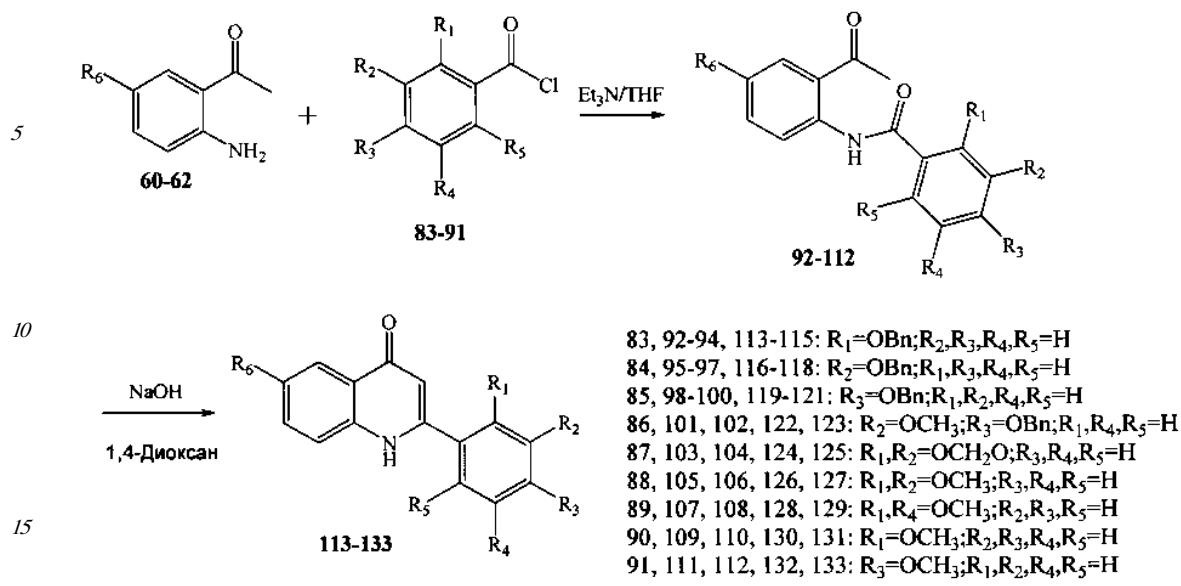
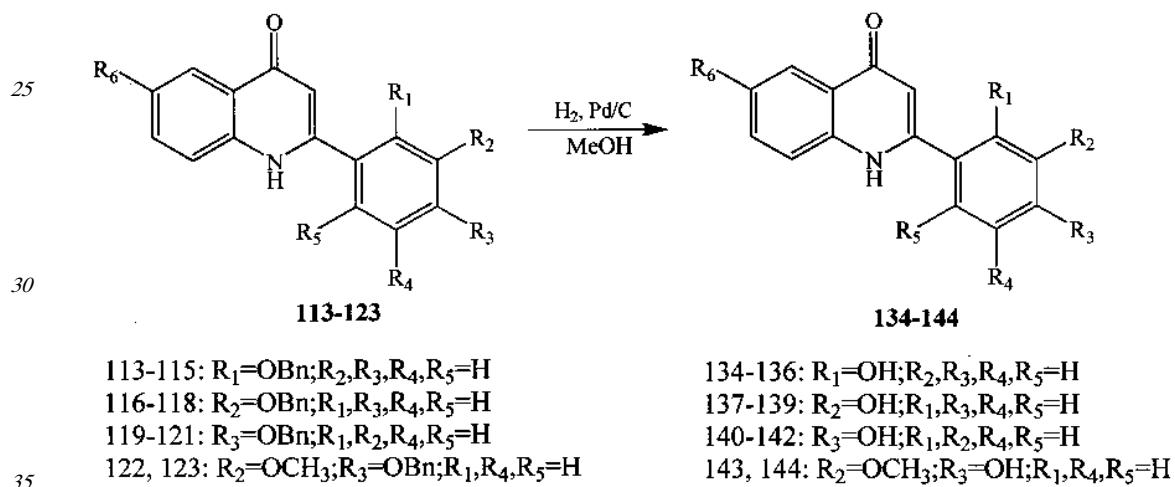


Схема 8



113, 116, 119, 122, 134, 137, 140, 143: $R_6 = \text{O} \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{N}- \end{array}$
 114, 117, 120, 123, 135, 138, 141, 144: $R_6 = \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{N}- \end{array}$
 115, 118, 121, 136, 139, 142: $R_6 = \text{N}-$

Схема 9

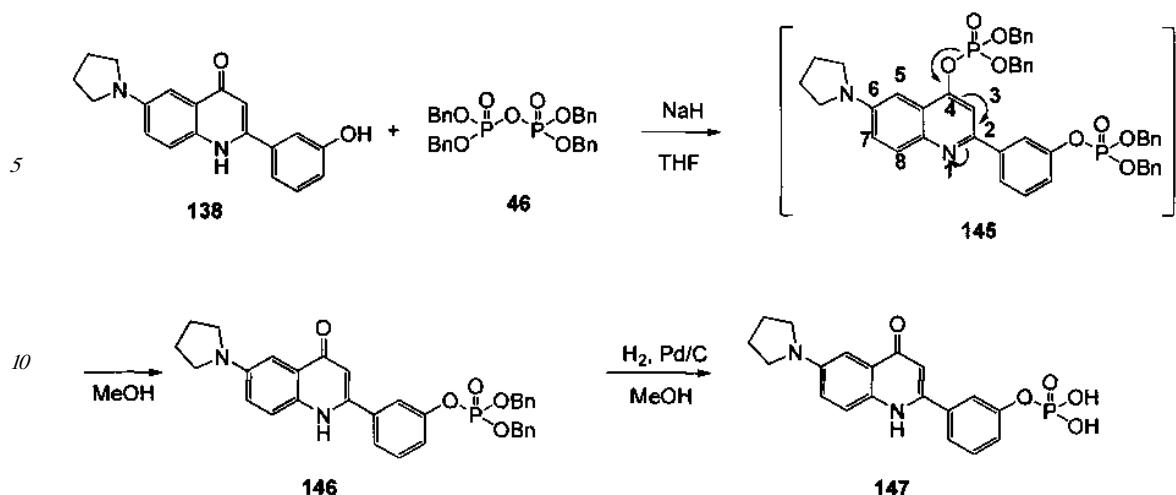


Схема 10

Примеры

Общие экспериментальные методики. Все реагенты и растворители были получены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки. Мониторинг развития всех реакций осуществляли по TLC на пластинках (2×6 см), предварительно покрытых силикагелем 60 с F₂₅₄, толщиной 0,25 мм (Merck). Хроматограммы

визуализировали в УФ (ультрафиолете) при 254-366 нм. Для колоночной хроматографии использовали следующий адсорбент: силикагель 60 (Merck, размер частиц 0,040-0,063 мм). Точки плавления определяли на приборе для измерения точек плавления MP-500D от Yanaco и не корректировали. ИК-спектры регистрировали на спектрофотометрах

IRPrestige-21 от Shimadzu в таблетках KBr. ЯМР-спектры получали на ФП-ЯМР-спектрометре Avance DPX-200 от Bruker в CDCl₃ или DMSO. Использованы следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; dd, дублет дублетов и m, мультиплет. MS-спектры измеряли на приборе HP 5995 для GC-MS. Элементные анализы (C, H и N) выполняли в центре измерительной техники (Национальный университет Чжун-Син, Тайчжун, Тайвань) на CHNS/O-анализаторе 2400 серии II от Perkin-Elmer или приборе Elementar vario EL III Heraeus CHNOS Rapid F002, и результаты находились в пределах ±0,4% от рассчитанных величин.

5-Хлор-2-нитроацетофенон (55). При -5°C±1°C перемешивали 65%-ную HNO₃ (80 мл) и по каплям добавляли 98%-ную H₂SO₄ (10 мл × 10). К перемешиваемому раствору HNO₃/H₂SO₄ добавляли 3-хлорацетофенон (54) (12,0 г; 77,6 ммоль). Смесь перемешивали при -5°C±1°C в течение 3 ч, выливали в измельченный лед и экстрагировали CH₂Cl₂. Экстракт сушили над MgSO₄ и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, n-гексан/EtOAc = 15:1), получая соединение 55 в виде желтого твердого вещества (9,3 г; 46,6 ммоль). Выход: 55,8%; т.пл. 47-49°C; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 2.48 (s, 3H), 7.32 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7.49 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 8.00 (d, J=8,8 Гц, 1H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц) δ: 198.27, 143.78, 141.05, 139.44, 130.55, 127.36, 125.91, 30.06. Анализ: рассчитано для C₈H₆ClNO₃: C, 48,14; H, 3,03; N, 7,02.

5-Морфолино-2-нитроацетофенон (57). К раствору соединения 55 (3,0 г; 15,0 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли K₂CO₃ (8,3 г; 60,1 ммоль) и морфолин (3,2 г; 37,5 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч и затем выливали в измельченный

лед. Осадок собирали и промывали H_2O . Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH_2Cl_2 :н-гексан=2:1), получая соединение 57 в виде желтого твердого вещества (3,4 г; 13,6 ммоль). Выход: 90,4%; т.пл. 124-126°C; ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.45 (s, 3H), 3.33-3.38 (m, 4H), 3.78-3.82 (m, 4H), 6.53 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6.78 (dd, $J=9,4, 2,8$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J=9,4$ Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 201.30, 154.60, 141.53, 134.90, 127.04, 112.88, 109.83, 66.20, 46.84, 30.52. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: С, 57,59; Н, 5,64; N, 11,19.

5-Пирролидино-2-нитроацетофенон (58) получали из соединения 30 и пирролидина с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 57, получая соединение 58 в виде желтого твердого вещества (3,2 г; 13,7 ммоль); выход 90,9%; т.пл. 119-121°C; ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.04 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 3.37 (m, 4 H), 6.19 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6.44 (dd, $J=9,4, 2,6$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J=9,4$ Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ : 201.80, 151.61, 142.16, 132.54, 127.37, 111.08, 107.87, 48.07, 30.58, 25.37. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: С, 61,53; Н, 6,02; N, 11,96.

5-Диметиламино-2-нитроацетофенон (59) получали из соединения 30 и диметиламина гидрохлорида с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 57, получая соединение 59 в виде желтого твердого вещества (2,3 г; 11,0 ммоль); выход 88,2%; т.пл. 125-127°C; ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.45 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 6.31 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6.58 (dd, $J=9,4, 2,8$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J=9,4$ Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 201.76, 153.98, 141.88, 133.02, 127.19, 110.83, 107.66, 40.30, 30.56.

5-Морфолино-2-аминоацетофенон (60). Раствор соединения 57 (1,5 г; 5,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) гидрировали в присутствии 10%-ного Pd/C (0,4 г) при 25°C в течение 8 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали, получая соединение 60 в виде желтого твердого вещества (1,25 г; 5,68 ммоль); выход 94,6%; ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.45 (s, 3H), 2.9 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 6.67 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6.78 (br, 2H), 7.02-7.11 (m, 2H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 200.44, 145.61, 141.51, 126.37, 119.26, 118.40, 118.22, 66.96, 51.57, 27.93. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: С, 65,43; Н, 7,32; N, 12,72.

5-Пирролидино-2-аминоацетофенон (61) получали из соединения 58 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 60, получая соединение 61 в виде оранжевого твердого вещества (1,2 г; 5,9 ммоль); выход 91,8%; ^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$, 200 МГц): δ 1.86 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 6.42 (br, 2H), 6.62-6.77 (m, 3H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 200.56, 143.11, 139.23, 121.91, 118.59, 117.86, 113.03, 48.57, 28.47, 25.9.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: С, 70,56; Н, 7,90; N, 13,71.

5-Диметиламино-2-аминоацетофенон (62) получали из соединения 59 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 60, получая соединение 62 в виде оранжевого твердого вещества (1,8 г; 10,1 ммоль); выход 91,5%; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц): δ 2.45 (s, 3H), 2.71 (s, 6H), 6.64-6.69 (m, 2H), 6.96-7.00 (m, 3H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6 , 50 МГц) δ : 200.49, 144.66, 141.42, 124.49, 118.46, 117.37, 115.79, 42.34, 28.42.

Этил-2-гидроксибензоат (68). К раствору 2-гидроксибензойной кислоты (63) (5,0 г; 36,2 ммоль) в безводном EtOH (150 мл) добавляли 98%-ную H_2SO_4 (4 мл). Смесь кипятили

с обратным холодильником в течение 4 ч и концентрировали. Остаток экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили над MgSO_4 и упаривали. Неочищенное вещество очищали дистилляцией, получая соединение 68 в виде бесцветной жидкости (5,85 г; 35,21 ммоль). Выход: 97,25%;
⁵ MS (EI, 70 эВ): m/z 166,2 (M^+); ¹H-ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 1.39 (t, J=7,2 Гц, 3H), 4.37 (q, J=7,2, 7,0 Гц, 2H), 6.81 (t, J=6,6 Гц, 1H), 6.89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.42 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7.82 (dd, J₁=8,0, 1,8 Гц, 1H), 10.83 (s, 1H); ¹³C-ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 170.20, 161.64, 135.56, 129.89, 119.06, 117.53, 61.40, 14.18. Анализ: рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 65,05; H, 6,07.

¹⁰ Этил-3-гидроксибензоат (69) получали из соединения 64 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 38, получая соединение 39 в виде белого твердого вещества. (3,4 г; 20,5 ммоль); выход 94,2%; т.пл. 60-62°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 166,2 (M^+); ¹H-ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 1.36 (t, J=7,2 Гц, 3H), 4.35 (q, J=7,2, 7,0 Гц, 2H), 5.55 (s, 1H),
¹⁵ 7.07 (dd, J=2,6, 1,2 Гц, 1H), 7.27 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H); ¹³C-ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 167.15, 156.07, 131.50, 129.69, 121.36, 120.36, 116.36, 61.43, 14.23. Анализ: рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 65,05; H, 6,07.

²⁰ Этил-4-гидроксибензоат (70) получали из соединения 65 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 68, получая соединение 70 в виде белого твердого вещества. (5,3 г; 31,9 ммоль); выход 88,2%; т.пл. 105-107°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 166,2 (M^+); ¹H-ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 1.36 (t, J=7,2 Гц, 3H), 4.33 (q, J=7,2, 7,0 Гц, 2H), 6.84 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6.88 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.90 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.95 (d, J=1,8 Гц, 1H); ¹³C-ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 167.13, 160.38, 131.91, 122.44, 115.26, 61.01, 14.30. Анализ: рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 65,05; H, 6,07.

²⁵ Этил-3-метокси-4-гидроксибензоат (71) получали из соединения 66 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 68, получая соединение 71 в виде коричневой жидкости (6,3 г; 32,1 ммоль); выход 90,9%; MS (EI, 70 эВ): m/z 196,2 (M^+);
³⁰ ¹H-ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 1.35 (t, J=7,2 Гц, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.32 (q, J=7,2, 7,0 Гц, 2H), 6.90 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.53 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H); ¹³C-ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 166.44, 149.91, 146.13, 124.10, 122.62, 113.99, 111.70, 60.79, 56.09, 14.37. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 61,22; H, 6,16.

³⁵ Этил-2,3-дигидроксибензоат (72) получали из соединения 67 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 68, получая соединение 72 в виде белого твердого вещества (5,4 г; 29,6 ммоль); выход 91,4%; т.пл. 92-94°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 182,2 (M^+); ¹H-ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 1.40 (t, J=7,2 Гц, 3H), 4.38 (q, J=7,2, 7,0 Гц, 2H),
⁴⁰ 5.18 (br, 1H), 6.70-7.40 (m, 3H), 10.97 (br, 1H); ¹³C-ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 170.38, 148.90, 145.00, 120.55, 119.71, 119.45, 119.10, 112.63, 61.61, 14.13. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 59,34; H, 5,53.

⁴⁵ Этил-2-(бензилокси)бензоат (73). К раствору соединения 68 (5,8 г; 34,9 ммоль) в CH_3CN (150 мл) добавляли K_2CO_3 (10,6 г; 76,8 ммоль). К смеси добавляли бензилбромид (6,57 г; 38,39 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до 25°C, выливали в H_2O (500 мл) и затем экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой промывали H_2O , сушили над MgSO_4 и

упаривали. Неочищенные продукты очищали дистилляцией, получая соединение 73 в виде бесцветной жидкости (8,5 г; 33,2 ммоль). Выход: 94,71%; MS (EI, 70 эВ): m/z 256,3 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 1.33 (t, J=7,2 Гц, 3H), 4.35 (q, J=7,2, 7,0 Гц, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.00 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.32-7.45 (m, 5H), 7.49 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.82 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 166.60, 158.01, 136.77, 133.25, 131.69, 128.49, 127.80, 126.99, 121.20, 120.56, 113.75, 70.57, 60.93, 14.29. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 74,98; H, 6,29.

Этил-3-(бензилокси)бензоат (74) получали из соединения 69 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 73, получая соединение 74 в виде бесцветной жидкости (4,05 г; 15,80 ммоль); выход 77,3%; MS (EI, 70 эВ): m/z 256,3 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 1.39 (t, J=7,2 Гц, 3H), 4.37 (q, J=7,2, 7,0 Гц, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.17-7.72 (m, 9H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ : 166.42, 158.76, 136.66, 131.90, 129.48, 128.67, 128.14, 127.62, 122.24, 119.96, 115.26, 70.14, 61.09, 14.38. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 74,98; H, 6,29.

Этил-4-(бензилокси)бензоат (75) получали из соединения 70 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 73, получая соединение 75 в виде бесцветной жидкости (7,6 г; 29,6 ммоль); выход 92,5%; MS (EI, 70 эВ): m/z 256,3 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 1.35 (t, J=7,2 Гц, 3H), 4.32 (q, J=7,2, 7,0 Гц, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.95 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6.98 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.95 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.99 (d, J=2,0 Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 166.36, 162.39, 136.28, 131.55, 129.02, 128.67, 128.19, 127.48, 123.18, 114.41, 70.08, 60.65, 14.37. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 74,98; H, 6,29.

Этил-4-(бензилокси)-3-метоксибензоат (76) получали из соединения 71 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 73, получая соединение 76 в виде коричневой жидкости (8,5 г; 29,7 ммоль); выход 91,5%; т.пл. 73-75°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 286,4 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 1.35 (t, J=7,2 Гц, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.32 (q, J=7,2, 7,0 Гц, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.85 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.27-7.62 (m, 7H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 166.38, 152.01, 149.12, 136.40, 128.64, 128.05, 127.22, 123.29, 112.46, 70.77, 60.79, 56.07, 14.39. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 71,31; H, 6,34.

Этил-2,3-метилендиоксибензоат (77) получали из соединения 72 и дийодметана с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 73, получая соединение 77 в виде бесцветной жидкости (2,8 г; 14,4 ммоль); выход 87,6%; т.пл. 90-92°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 194,1 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 1.35 (t, J=7,2 Гц, 3H), 4.34 (q, J=7,2, 7,0 Гц, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.80 (t, J=7,8 Гц, 3H), 6.92 (dd, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7.37 (dd, J=7,8, 1,4 Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 164.42, 148.68, 148.41, 122.66, 121.10, 113.28, 112.12, 101.83, 60.98, 14.30. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 61,85; H, 5,19.

2-(Бензилокси)бензойная кислота (78). К суспензии соединения 73 (4,0 г; 15,6 ммоль) в H_2O (150 мл) добавляли NaOH (3,1 г; 78,0 ммоль) и EtOH (5 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч и охлаждали до 25°C. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат подкисляли, используя 2 н. HCl. Осадок собирали и промывали H_2O . Неочищенный продукт перекристаллизовывали, получая соединение

78 в виде белого твердого вещества (3,0 г; 13,2 ммоль). Выход: 84,6%; т.пл. 73-75°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 228,3 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 5.27 (s, 2H), 7.08-7.54 (m, 8H), 6.93 (dd, $J=8,0, 1,8$ Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 165.43, 157.40, 135.02, 134.34, 133.88, 129.16, 127.92, 122.44, 118.09, 113.11, 72.23. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 73,67; H, 5,30.

3-(Бензилокси)бензойную кислоту (79) получали из соединения 74 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 48, получая соединение 49 в виде белого твердого вещества (3,1 г; 13,6 ммоль). Выход: 87,4%; т.пл. 120-122°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 228,3 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц): δ 3.37 (br, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.19-7.50 (m, 9H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6 , 50 МГц) δ : 167.55, 18.77, 137.26, 132.69, 130.19, 128.90, 128.33, 128.10, 122.25, 120.15, 115.36. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 73,67; H, 5,30.

4-(Бензилокси)бензойную кислоту (80) получали из соединения 75 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 78, получая соединение 80 в виде белого твердого вещества (6,2 г; 27,2 ммоль). Выход: 92,0%; т.пл. 195-197°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 228,3 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц): δ 5.10 (s, 2H), 6.96 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.00 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.82 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J=2,0$ Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6 , 50 МГц) δ : 168.50, 161.37, 137.20, 131.53, 128.91, 128.37, 128.21, 127.00, 114.55, 69.78. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 73,67; H, 5,30.

4-(Бензилокси)-3-метоксибензойную кислоту (81) получали из соединения 76 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 78, получая соединение 81 в виде белого твердого вещества (7,6 г; 29,4 ммоль). Выход: 99,5%; т.пл. 159-162°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 258,3 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц): δ 3.76 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.29-7.43 (m, 6H), 7.50 (dd, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6 , 50 МГц) δ : 167.53, 152.03, 149.01, 136.99, 128.92, 128.38, 123.68, 123.47, 112.86, 112.58, 70.30, 55.94. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 69,76; H, 5,46.

2,3-Метилендиоксибензойную кислоту (82) получали из соединения 77 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 78, получая соединение 82 в виде белого твердого вещества (2,3 г; 13,8 ммоль). Выход: 96,0%; т.пл. 188-190°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 166,2 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц): δ 6.07 (s, 2H), 7.05 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7.25 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7.06 (dd, $J=7,6, 1,2$ Гц, 1H), 7.23 (dd, $J=7,6, 1,2$ Гц, 1H), 12.95 (br, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6 , 50 МГц) δ : 165.56, 148.91, 148.51, 122.94, 121.58, 113.80, 112.46, 102.11. Анализ: рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$: C, 57,84; H, 3,64.

2-Бензилоксибензоилхлорид (83). К суспензии соединения 78 (3,1 г; 13,6 ммоль) в безводном толуоле (150 мл) добавляли SOCl_2 (12,9 г; 109,1 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч и упаривали, получая соединение 83 в виде желтой жидкости для применения непосредственно на следующей стадии (2,55 г; 10,3 ммоль). Выход: 79,07%.

3-Бензилоксибензоилхлорид (84) получали из соединения 79 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 53, получая соединение 54 в виде желтой жидкости для применения непосредственно на следующей стадии (2,5 г; 10,1 ммоль). Выход: 74,2%.

4-Бензилоксибензоилхлорид (85) получали из соединения 80 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 53, получая соединение 55 в виде желтой жидкости для применения непосредственно на следующей стадии (2,4 г; 9,7 ммоль). Выход: 79,5%.

⁵ 4-Бензилокси-3-метоксибензоилхлорид (86) получали из соединения 81 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 83, получая соединение 86 в виде коричневой жидкости для применения непосредственно на следующей стадии (4,5 г; 16,3 ммоль). Выход: 84,6%.

¹⁰ 2,3-Метилендиоксибензоилхлорид (87) получали из соединения 82 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 83, получая соединение 87 в виде белого твердого вещества для применения непосредственно на следующей стадии (1,7 г; 9,2 ммоль). Выход: 76,5%.

¹⁵ 2,3-Диметоксибензоилхлорид (88) получали из соединения 83 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 53, получая соединение 58 в виде желтой жидкости для применения непосредственно на следующей стадии (2,8 г; 14,0 ммоль). Выход: 84,8%.

²⁰ 2,5-Диметоксибензоилхлорид (89) получали из соединения 84 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 55, получая соединение 59 в виде желтой жидкости для применения непосредственно на следующей стадии (2,3 г; 11,5 ммоль). Выход: 83,5%.

N-(2-Ацетил-4-морфолинофенил)-2-бензилоксибензамид (92). К раствору соединения 60 (1,3 г; 5,9 ммоль) в THF (150 мл) добавляли Et₃N (8 мл). Смесь перемешивали при 0°C и по каплям добавляли соединение 83 (1,7 г; 7,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, выливали в измельченный лед и экстрагировали ²⁵ CH₂Cl₂. Экстракт промывали H₂O, сушили над MgSO₄ и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂), получая соединение 92 в виде желтого твердого вещества. (2,1 г; 4,9 ммоль). Выход: 83,3%; т.пл. 144-146°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 430,2 (M⁺); ¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 2.51 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 5.46 (s, 2H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.15 (dd, J=9,2, 3,0 Гц, 1H), 7.22-7.44 (m, 7H), 8.10 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 8.37 (d, J=9,2 Гц, 1H), 12.25 (s, 1H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц) δ: 201.16, 164.61, 156.37, 136.77, 132.69, 132.11, 128.54, 127.79, 126.98, 125.30, 123.69, 122.22, 121.16, 117.82, 113.28, 70.46, 66.78, 49.94, 28.58. Анализ: рассчитано для C₂₆H₂₆N₂O₄: C, 72,54; H, 6,09; N, 6,51.

N-(2-Ацетил-4-пирролидинофенил)-2-бензилоксибензамид (93) получали из соединений 61 и 83 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃/н-гексан = 10:1), получая соединение 93 в виде желтого твердого вещества (1,6 г; 3,9 ⁴⁰ ммоль); выход 76,4%; т.пл. 160-161°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 414,2 (M⁺); ¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 2.02 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 6.85-7.45 (m, 10H), 8.1 (dd, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 8.67 (d, J=9,2 Гц, 1H), 12.07 (s, 1H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц) δ: 201.71, 164.15, 156.31, 143.73, 136.68, 132.02, 128.52, 127.74, 12.700, 125.89, 124.04, 121.10, 117.30, 113.25, 112.63, 70.45, 47.89, 28.62, 25.44. Анализ: рассчитано для C₂₆H₂₆N₂O₃: C, 75,34; H, 6,32; N, 6,76.

N-(2-Ацетил-4-диметиламинофенил)-2-бензилоксибензамид (94) получали из соединений 62 и 53 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения

92. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl_2), получая соединение 94 в виде желтого твердого вещества (2,2 г; 5,7 ммоль); выход 77,7%; т.пл. 132-134°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 388,2 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.51 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 5.46 (s, 2H), 7.00 (dd, $J=9,2, 2,6$ Гц, 1H), 7.05-7.45 (m, 9H), 8.10 (dd, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 8.71 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 12.13 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 201.55, 164.34, 156.34, 146.04, 136.83, 132.49, 132.05, 130.31, 128.53, 127.77, 127.01, 125.03, 123.95, 123.85, 121.12, 118.81, 114.34, 113.28, 70.47, 41.03, 28.59. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74,21; H, 6,23; N, 7,21.

¹⁰ N-(2-Ацетил-4-морфолинофенил)-3-бензилоксибензамид (95) получали из соединений 60 и 84 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3/\text{n}-\text{гексан}=8:1$), получая соединение 95 в виде желтого твердого вещества (1,15 г; 2,67

¹⁵ ммоль); выход 84,1%; т.пл. 140-142°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 430,2 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.67 (s, 3H), 3.13 (m, 4H), 3.9 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.23-7.41 (m, 7H), 8.10 (m, 1H), 8.37 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 12.35 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 203.05, 165.46, 159.14, 136.66, 136.48, 134.56, 129.82, 128.60, 128.06,

²⁰ 127.61, 123.38, 122.94, 122.04, 119.47, 119.09, 118.41, 113.44, 70.14, 66.75, 49.87, 28.58. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72,54; H, 6,09; N, 6,51.

N-(2-Ацетил-4-пирролидинофенил)-3-бензилоксибензамид (96) получали из соединений 61 и 84 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n}-\text{гексан}=5:1$), получая соединение 96 в виде желтого твердого вещества (1,05 г; 2,53

²⁵ ммоль); выход 74,1%; т.пл. 131-133°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 414,2 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.02 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 6.83-7.67 (m, 11H), 8.78 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 12.20 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 203.51, 165.07, 159.12, 143.54,

³⁰ 136.88, 136.75, 129.71, 128.59, 128.02, 127.62, 123.32, 122.33, 119.41, 118.85, 118.54, 113.34, 110.89, 70.13, 47.99, 28.57, 25.42. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 75,34; H, 6,32; N, 6,76.

³⁵ N-(2-Ацетил-4-диметиламинофенил)-3-(бензилокси)бензамид (97) получали из соединений 62 и 84 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH_2Cl_2), получая соединение 97 в виде желтого твердого вещества (1,6 г; 4,1 ммоль); выход

73,4%; т.пл. 147-149°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 388,2 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.66 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 5.14 (s, 2H), 6.83 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7.13-7.69 (m, 10 H), 7.57-7.67 (m, 2H), 8.80 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 12.26 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 203.43, 165.18,

⁴⁰ 159.12, 146.03, 136.74, 131.68, 129.75, 128.60, 128.04, 127.63, 123.11, 122.11, 119.78, 119.43, 118.90, 114.71, 113.38, 70.12, 40.88, 28.57. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74,21; H, 6,23; N, 7,21.

⁴⁵ N-(2-Ацетил-4-морфолинофенил)-4-бензилоксибензамид (98) получали из соединений 60 и 85 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:2$), получая соединение 98 в виде желтого твердого вещества (1,5 г; 3,5 ммоль);

выход 64,0%; т.пл. 172-175°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 430,2 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.67 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 6.99-7.43 (m, 9H), 7.97 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8.86 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 12.30 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 203.13, 165.27, 163.55, 161.66, 146.00, 136.37, 135.19, 132.83, 129.28, 128.67, 128.17, 127.48, 123.68, 122.71, 122.01, 118.62, 114.86, 70.13, 66.70, 50.09, 28.63. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72,54; H, 6,09; N, 6,51.

N-(2-Ацетил-4-пирролидинофенил)-4-бензилоксибензамид (99) получали из соединений 61 и 85 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:4$), получая соединение 99 в виде желтого твердого вещества (1,6 г; 3,9 ммоль); выход 71,7%; т.пл. 175-178°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 414,2 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.03 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 3.29 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 6.84 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7.07-6.97 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 5H), 7.98 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8.01 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 8.78 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 12.15 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 203.62, 164.90, 162.20, 161.40, 143.38, 136.46, 130.93, 129.14, 128.66, 128.13, 127.92, 127.49, 123.11, 122.27, 118.68, 114.76, 113.23, 70.10, 47.95, 28.63, 25.42. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 75,34; H, 6,32; N, 6,76.

N-(2-Ацетил-4-диметиламинофенил)-4-(бензилокси)бензамид (100) получали из соединений 62 и 85 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH_2Cl_2), получая соединение 100 в виде желтого твердого вещества (17 г; 4,4 ммоль); выход 65,0%; т.пл. 139-140°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 388,2 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.66 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 5.10 (s, 2H), 7.00-7.06 (m, 3H), 7.17 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 7.97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8.80 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 12.19 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 203.50, 165.00, 161.49, 145.80, 136.44, 132.21, 129.19, 128.66, 128.14, 127.78, 127.49, 122.91, 122.06, 120.06, 114.80, 70.11, 40.97, 28.60. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74,21; H, 6,23; N, 7,21.

N-(2-Ацетил-4-морфолинофенил)-4-(бензилокси)-3-метоксибензамид (101) получали из соединений 60 и 86 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-гексан}=5:1$), получая соединение 101 в виде желтого твердого вещества (1,9 г; 4,1 ммоль); выход 82,6%; т.пл. 192-194°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 460,2 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.67 (s, 3H), 3.13 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 6.93 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.54 (dd, $J=9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7.30-7.45 (m, 6H), 7.54 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8.84 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 12.15 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 203.09, 165.26, 151.16, 149.59, 136.52, 134.94, 128.65, 128.02, 127.90, 127.21, 123.58, 122.72, 121.90, 120.03, 118.43, 112.91, 111.14, 70.88, 66.77, 56.08, 49.95, 28.59. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 70,42; H, 6,13; N, 6,08.

N-(2-Ацетил-4-пирролидинофенил)-4-(бензилокси)-3-метоксибензамид (102) получали из соединений 61 и 86 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-гексан}=3:1$), получая соединение 102 в виде желтого твердого вещества (2,0 г; 4,5 ммоль);

выход 83,6%; т.пл. 152-154°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 444,6 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.04 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.84 (dd, $J=9,2, 2,8$ Гц, 1H), 6.92 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 5H), 7.53 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8.77 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 12.17 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 203.09, 165.26, 151.16, 149.59, 136.52, 134.94, 128.65, 128.02, 127.90, 127.21, 123.58, 122.72, 121.90, 120.03, 118.43, 112.91, 111.14, 70.88, 66.77, 56.08, 49.95, 28.59. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72,95; H, 6,35; N, 6,30.

10 N-(2-Ацетил-4-морфолинофенил)бензо[d][1,3]диоксол-4-карбоксамид (103) получали из соединений 60 и 87 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3/\text{n}-\text{гексан}=10:1$), получая соединение 103 в виде желтого твердого вещества (1,06 г; 2,88 ммоль); выход 79,3%; т.пл. 150-152°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 368,5 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.62 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 6.17 (s, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.50 (dd, $J=9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=6,6, 2,8$ Гц, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.70 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 11.87 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ : 2201.77, 162.60, 148.12, 145.80, 133.50, 124.69, 123.63, 122.57, 121.95, 121.78, 118.29, 116.95, 111.51, 101.79, 66.60, 50.07, 28.59. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 65,21; H, 5,47; N, 7,60.

15 N-(2-Ацетил-4-пирролидинофенил)бензо[d][1,3]диоксол-4-карбоксамид (104) получали из соединений 61 и 87 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n}-\text{гексан}=8:1$), получая соединение 104 в виде желтого твердого вещества (0,8 г; 2,3 ммоль); выход 57,9%; т.пл. 139-141°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 352,1 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.01 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 3.31 (m, 4H), 6.17 (s, 2H), 6.81-7.01 (m, 4H), 7.50 (dd, $J=6,2, 3,2$ Гц, 1H), 8.60 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 11.87 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 202.25, 162.21, 148.06, 145.67, 125.24, 124.01, 121.98, 121.68, 117.32, 111.22, 101.70, 48.37, 48.56, 25.38.

20 Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68,17; H, 5,72; N, 7,95.

25 N-(2-Ацетил-4-морфолинофенил)-2,3-диметоксибензамид (105) получали из соединений 60 и 88 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3/\text{n}-\text{гексан}=10:1$), получая соединение 105 в виде желтого твердого вещества (1,5 г; 3,9 ммоль); выход 78,2%; т.пл. 146-148°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 384,5 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.61 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.99-7.62 (m, 5H), 8.78 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 12.15 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ 201.30, 164.52, 152.94, 147.73, 146.29, 133.20, 128.39, 125.43, 124.01, 123.71, 122.50, 122.19, 117.98, 115.51, 66.67, 61.61, 56.09, 50.03, 28.58. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 65,61; H, 6,29; N, 7,29.

30 N-(2-Ацетил-4-пирролидинофенил)-2,3-диметоксибензамид (106) получали из соединений 61 и 88 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n}-\text{гексан}=10:1$), получая соединение 106 в виде желтого твердого вещества (1,4 г; 3,8 ммоль); выход 77,6%; т.пл. 137-140°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 368,5 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 ,

200 МГц): δ 2.00 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.74 (m, 4H), 7.14-6.92 (m, 3H), 7.59 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 8.63(d, J=9,0 Гц, 1H), 11.96 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ: 201.83, 164.07, 152.92, 147.66, 143.71, 128.76, 125.96, 124.00, 123.94, 122.46, 117.32, 115.24, 112.79, 61.58, 56.08, 48.03, 28.59, 25.39. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68,46; H, 6,57; N, 7,60.

N-(2-Ацетил-4-морфолинофенил)-2,5-диметоксибензамид (107) получали из соединений 60 и 89 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ = 8:1), получая соединение 107 в виде желтого твердого вещества (1,67 г; 4,3 ммоль); выход 79,7%; т.пл. 172-174°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 384,5 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.61 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 6.95-7.32 (m, 4H), 7.73 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8.78 (d, J=9,2 Гц, 1H), 12.25 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 201.21, 164.05, 153.63, 151.95, 146.52, 132.80, 125.75, 123.96, 122.95, 122.01, 119.69, 117.66, 115.69, 112.79, 66.79, 56.12, 55.83, 49.86, 28.76. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 65,61; H, 6,29; N, 7,29.

N-(2-Ацетил-4-пирролидинофенил)-2,5-диметоксибензамид (108) получали из соединений 61 и 89 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n}-\text{гексан}=8:1$), получая соединение 108 в виде желтого твердого вещества (1,6 г; 4,3 ммоль); выход 73,8%; т.пл. 137-140°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 368,5 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.01 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 3.29 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.77 (dd, J=9,2, 3,0 Гц, 1H), 6.89-6.97 (m, 3H), 7.74 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8.64 (d, J=9,2 Гц, 1H), 12.08 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц) δ 201.75, 163.61, 153.61, 151.91, 143.69, 128.64, 126.30, 124.32, 123.30, 119.36, 117.20, 115.62, 112.78, 56.15, 55.83, 47.94, 28.77, 25.42. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68,46; H, 6,57; N, 7,60.

N-(2-Ацетил-4-морфолинофенил)-2-метоксибензамид (109) получали из соединений 60 и 90 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n}-\text{гексан}=10:1$), получая соединение 109 в виде желтого твердого вещества (1,4 г; 3,9 ммоль); выход 72,6%; т.пл. 158-160°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 354,5 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.60 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 6.96-7.07 (m, 2H), 7.13 (dd, J=9,2, 3,0 Гц, 1H), 7.34-7.43 (m, 2H), 8.14 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 8.80 (d, J=9,2 Гц, 1H), 12.23 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 201.25, 164.33, 157.56, 146.18, 133.01, 132.25, 125.46, 123.83, 122.63, 122.18, 120.89, 117.92, 111.31, 66.69, 55.58, 49.98, 28.76. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67,78; H, 6,26; N, 7,90.

N-(2-Ацетил-4-пирролидинофенил)-2-метоксибензамид (110) получали из соединений 61 и 90 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH_2Cl_2), получая соединение 110 в виде желтого твердого вещества (1,1 г; 3,3 ммоль); выход 83,1%; т.пл. 168-170°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 338,5 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 1.96 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 6.81 (dd, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 7.00-7.53 (m,

4H), 7.96 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 8.50 (d, J=9,0 Гц, 1H), 11.87 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 202.81, 163.21, 157.44, 144.08, 133.51, 131.70, 127.89, 126.64, 123.70, 122.76, 121.13, 117.04, 113.42, 112.51, 56.17, 47.94, 29.37, 25.38. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70,99; H, 6,55; N, 8,28.

N-(2-Ацетил-4-морфолинофенил)-2-метоксибензамид (111) получали из соединений 60 и 91 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ = 15:1), получая соединение 111 в виде желтого твердого вещества (1,1 г; 3,1 ммоль);

выход 76,0%; т.пл. 185-187°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 354,5 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 2.67 (s, 3H), 3.13 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (m, 4H), 6.95 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6.98 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.21 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7.38 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7.97 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8.00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8.85 (d, J=9,2 Гц, 1H), 12.29 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 203.11, 165.30, 162.48, 146.21, 135.01, 1229.24, 127.29, 123.61, 122.72, 121.99, 118.39, 113.95, 66.78, 55.42, 49.95, 28.61. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67,78; H, 6,26; N, 7,90.

N-(2-Ацетил-4-пирролидинофенил)-4-метоксибензамид (112) получали из соединений 61 и 91 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 92.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-гексан}$ =10:1), получая соединение 112 в виде желтого твердого вещества (1,2 г; 3,5 ммоль); выход 72,5%; т.пл. 174-175°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 338,5 (M^+); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-гексан}$ =10:1; ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц) δ 203.60, 164.95, 162.25, 143.27, 132.19, 129.12, 127.67, 123.10, 122.24, 118.74, 113.87, 55.39, 48.02, 28.60, 25.38.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70,99; H, 6,55; N, 8,28.

2-(2-Бензилоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он (113). К раствору соединения 92 (1,2 г; 2,7 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) добавляли NaOH (0,9 г; 21,4 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч, концентрировали и добавляли 10%-ный NH_4Cl (100 мл). Собирали осадок и промывали H_2O и ацетоном. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ =25:1), получая соединение 113 в виде желтого твердого вещества (1,3 г; 3,2 ммоль). Выход: 65,4%; т.пл. 281-283°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 412,4 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц): δ 3.15 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.36-7.50 (m, 11H), 7.66 (d, J=9,2 Гц, 1H), 11.57 (s, 1H). Анализ: рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 75,71; H, 5,86; N, 6,79.

2-(2-Бензилоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он (114) получали из соединения 93 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ =25:1), получая соединение 114 в виде желтого твердого вещества (0,7 г; 1,8 ммоль). Выход: 61,1%; т.пл. 293-295°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 396,4 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц): δ 1.99 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 11H), 7.68 (d, J=9,0 Гц, 1H), 11.63 (s, 1H). Анализ: рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 78,76; H, 6,10; N, 7,07.

2-(2-Бензилоксифенил)-6-диметиламинохинолин-4-он (115) получали из соединения 94 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ =25:1), получая соединение 115 в виде желтого твердого вещества (1,2 г; 1,8 ммоль). Выход: 61,1%; т.пл.

210-212°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 370,2 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.91 (s, 6H), 5.13 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.07 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7.17 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7.22-7.48 (m, 9H), 7.53 (d, J=9,2 Гц, 1H), 11.67 (s, 1H). Анализ: рассчитано для C₂₄H₂₂N₂O₂: C, 77,81; H, 5,99; N, 7,56.

2-(3-Бензилоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он (116) получали из соединения 95 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 116 в виде желтого твердого вещества (0,8 г; 1,9 ммоль). Выход: 61,1%; т.пл. 283-285°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 412,4 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.15 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.36-7.50 (m, 11H), 7.66 (d, J=9,2 Гц, 1H), 11.57 (s, 1H). Анализ: рассчитано для C₂₆H₂₄N₂O₃: C, 75,71; H, 5,86; N, 6,79.

2-(3-Бензилоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он (117) получали из соединения 96 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 117 в виде желтого твердого вещества (0,38 г; 0,95 ммоль). Выход: 66,3%; т.пл. 320-322°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 396,4 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.07 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.87-7.49 (m, 10H), 7.70 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7.78 (d, J=8,6 Гц, 1H), 11.50 (s, 1H). Анализ: рассчитано для C₂₆H₂₄N₂O₂: C, 78,76; H, 6,10; N, 7,07.

2-(3-Бензилоксифенил)-6-диметиламинохинолин-4-он (118) получали из соединения 97 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 118 в виде желтого твердого вещества (1,3 г; 3,5 ммоль). Выход: 65,6%; т.пл. 307-308°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 370,2 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.91 (s, 6H), 5.13 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.07 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7.17 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7.22-7.48 (m, 9H), 7.53 (d, J=9,2 Гц, 1H), 11.67 (s, 1H). Анализ: рассчитано для C₂₄H₂₂N₂O₂: C, 77,81; H, 5,99; N, 7,56.

2-(4-Бензилоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он (119) получали из соединения 98 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 119 в виде желтого твердого вещества (0,5 г; 1,2 ммоль). Выход: 52,2%; т.пл. 320-323°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 412,4 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.14 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 7.16-7.49 (m, 9H), 7.66 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7.76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 11.48 (s, 1H). Анализ: рассчитано для C₂₆H₂₄N₂O₃: C, 75,71; H, 5,86; N, 6,79.

2-(4-Бензилоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он (120) получали из соединения 99 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 120 в виде желтого твердого вещества (0,6 г; 1,5 ммоль). Выход: 57,5%; т.пл. 330-332°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 396,2 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 1.99 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 11H), 7.68 (d, J=9,0 Гц, 1H), 11.63 (s, 1H). Анализ: рассчитано для C₂₆H₂₄N₂O₂: C, 78,76; H, 6,10; N, 7,07.

2-(4-Бензилоксифенил)-6-диметиламинохинолин-4-он (121) получали из соединения

100 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 121 в виде желтого твердого вещества (1,2 г; 3,2 ммоль). Выход: 78,7%; т.пл.

⁵ 283-285°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 370,2 (M^+); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 2.92 (s, 6H), 5.17 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.14 (d, J=8,6 Гц, 2 H), 7.24 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7.29-7.46 (m, 6H), 7.53 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7.73 (d, J=8,6 Гц, 2H), 11.38 (s, 1H). Анализ: рассчитано для $C_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 77,81; H, 5,99; N, 7,56.

2-(4-(Бензилокси)-3-метоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он (122) получали из

¹⁰ соединения 101 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 122 в виде желтого твердого вещества (0,5 г;

¹⁵ 1,1 ммоль). Выход: 52,1%; т.пл. 300-301°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 442,2 (M^+); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.11 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.16 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7.25-7.45 (m, 9H), 7.68 (d, J=9,0 Гц, 1H), 11.48 (br, 1H). Анализ: рассчитано для $C_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72,28; H, 5,92; N, 6,23.

2-(4-(Бензилокси)-3-метоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он (123) получали из соединения 102 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113.

²⁰ Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 123 в виде желтого твердого вещества (1,3 г; 3,1 ммоль). Выход: 65,2%; т.пл. 304-306°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 426,6 (M^+); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 1.99 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.19 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.33-7.45 (m, 2H), 7.64 (d, J=8,8 Гц, 1H), 11.34 (s, 1H). Анализ: рассчитано для $C_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 76,03; H, 6,14; N, 6,57.

2-(Бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-6-морфолинохинолин-4-он (124) получали из соединения 103 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 124 в виде желтого твердого вещества (0,5 г; 1,4 ммоль). Выход: 52,6%; т.пл. 350-352°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 350,5 (M^+); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.16 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 6.15 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.04 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.09 (dd, J=7,8,1,8 Гц, 1H), 7.28 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7.40 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7.67 (d, J=9,2 Гц, 1H), 11.54 (s, 1H). Анализ: рассчитано для $C_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68,56; H, 5,18; N, 8,00.

2-(Бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-6-пирролидинохинолин-4-он (125) получали из соединения 104 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 125 в виде желтого твердого вещества (0,2 г;

⁴⁰ 0,6 ммоль). Выход: 52,6%; т.пл. 330-332°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 334,4 (M^+); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 1.95 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 6.11 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 7.19 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7.57 (d, J=9,0 Гц, 1H), 11.39 (s, 1H). Анализ: рассчитано для $C_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 71,84; H, 5,43; N, 8,38.

⁴⁵ 2-(2,3-Диметоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он (126) получали из соединения 105 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 126 в виде желтого твердого вещества (0,5 г; 1,4 ммоль). Выход: 52,5%; т.пл.

235-236°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 366,5 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.11 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.83 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 6.96-7.447 (m, 5H), 7.54 (d, J=9,6 Гц, 1H), 11.63 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц) δ 176.63, 153.13, 147.90, 147.02, 146.66, 134.72, 129.90, 126.00, 124.84, 123.01, 121.98, 119.96, 114.93, 108.72, 107.52, 66.53, 61.13, 56.43, 49.47. Анализ: рассчитано для C₂₁H₂₂N₂O₄: C, 68,84; H, 6,05; N, 7,65.

2-(2,3-Диметоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он (127) получали из соединения 106 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 127 в виде желтого твердого вещества (0,3 г; 0,9 ммоль). Выход: 52,5%; т.пл. 258-260°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 350,5 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 1.95 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.92 (s, 1H), 6.97-7.19 (m, 5H), 7.54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 11.48 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц) δ 176.49, 153.13, 146.67, 146.07, 144.85, 132.16, 126.71, 124.78, 122.02, 119.99, 119.12, 114.77, 107.83, 103.18, 61.10, 56.43, 48.11, 25.44. Анализ: рассчитано для C₂₁H₂₂N₂O₃: C, 71,98; H, 6,33; N, 7,99.

2-(2,5-Диметоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он (128) получали из соединения 107 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 128 в виде желтого твердого вещества (0,7 г; 1,9 ммоль). Выход: 61,2%; т.пл. 275-277°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 366,2 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.14 (m, 4H), 3.75 (m, 10H), 6.03 (s, 1H), 7.03-7.49 (m, 5H), 7.67 (d, J=9,0 Гц, 1H), 11.57 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц) δ 176.67, 153.49, 150.98, 147.80, 147.00, 134.68, 125.97, 124.87, 122.89, 119.92, 116.57, 113.71, 108.93, 107.46, 66.53, 56.64, 49.45. Анализ: рассчитано для C₂₁H₂₂N₂O₄: C, 68,84; H, 6,05; N, 7,65.

2-(2,5-Диметоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он (129) получали из соединения 108 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 129 в виде желтого твердого вещества (0,9 г; 0,9 ммоль). Выход: 59,2%; т.пл. 272-274°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 350,2 (M^+); ИК (KBr): 1606,77 (C=O), 2978,22 (-NH) см⁻¹; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 1.95 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.94 (s, 2H), 6.99-7.11 (m, 5H), 7.49 (d, J=8,6 Гц, 1H), 11.43 (s, 1H). Анализ: рассчитано для C₂₁H₂₂N₂O₃: C, 71,98; H, 6,33; N, 7,99.

2-(2-Метоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он (130) получали из соединения 109 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 130 в виде желтого твердого вещества (0,6 г; 1,8 ммоль). Выход: 57,5%; т.пл. 262-264°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 336,5 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.10 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 5.97 (s, 1H), 7.05 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.40-7.54 (m, 5H), 11.55 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц) δ 176.61, 156.96, 147.79, 147.42, 134.82, 131.73, 130.69, 125.89, 124.39, 122.89, 121.06, 119.97, 112.34, 108.85, 107.44, 66.54, 56.16, 49.48. Анализ: рассчитано для C₂₀H₂₀N₂O₃: C, 71,41; H, 5,99; N, 8,33.

2-(2-Метоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он (131) получали из соединения 110

с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 131 в виде желтого твердого вещества (0,7 г; 2,2 ммоль). Выход: 62,3%; т.пл. 312-313°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 320,2 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 1.98 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 5.91 (s, 1H), 7.00-7.51 (m, 7H), 11.43 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц) δ 176.58, 156.97, 146.43, 144.75, 132.13, 131.60, 130.69, 126.65, 124.53, 121.04, 119.93, 119.05, 112.33, 108.03, 103.16, 56.15, 48.09, 25.45. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74,98; H, 6,29; N, 8,74.

2-(4-Метоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он (132) получали из соединения 111 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 132 в виде желтого твердого вещества (0,5 г; 1,8 ммоль). Выход: 65,9%; т.пл. 302-304°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 336,2 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.10 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.22 (s, 1H), 7.06 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7.38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7.43 (dd, J=9,2,2,8 Гц, 1H), 7.64 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7.74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 11.45 (s, 1H). Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 71,41; H, 5,99; N, 8,33.

2-(4-Метоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он (133) получали из соединения 112 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 113. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 133 в виде желтого твердого вещества (0,4 г; 1,2 ммоль). Выход: 74,0%; т.пл. 312-313°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 320,2 (M^+). Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74,98; H, 6,29; N, 8,74.

2-(2-Гидроксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он (134). Суспензию соединения 113 (0,4 г; 1,0 ммоль) в MeOH (400 мл) гидрировали в присутствии 10%-ного Pd/C (0,1 г) при 25°C в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 134 в виде желтого твердого вещества (0,3 г; 0,9 ммоль). Выход: 81,5%; т.пл. 290-291°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 322,2 (M^+); ИК (KBr): 1612,56 (C=O), 2969,54 (-NH) cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (MeOD-d₄, 400 МГц) δ 3.30 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 4.48 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.02 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7.04 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7.40 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.60 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7.65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.72 (d, J=9,2 Гц, 1H). Анализ: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70,79; H, 5,63; N, 8,69.

2-(2-Гидроксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он (135) получали из соединения 114 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 134. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 135 в виде желтого твердого вещества (0,2 г; 0,7 ммоль). Выход: 86,6%; т.пл. 304-306°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 306,2 (M^+); ИК (KBr): 1612,56 (C=O), 2969,54 (-NH) cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (MeOD-d₄, 400 МГц): δ 3.25 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 6.87 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=8,8, 3,2 Гц, 1H), 7.03 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7.45 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7.48 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7.61 (d, J=9,2 Гц, 1H), 9.45 (br, 1H), 11.72 (br, 1H). Анализ: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74,49; H, 5,92; N, 9,14.

2-(2-Гидроксифенил)-6-диметиламинохинолин-4-он (136) получали из соединения

115 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 134. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 136 в виде желтого твердого вещества. Выход: 86,6%; т.пл. 296-298°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 280,1 (M^+); ИК (KBr): 1597,13 (C=O), 2908,78 (-NH) cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (MeOD-d_4 , 200 МГц) δ 3.02 (s, 6H), 6.56 (s, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.50 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7.60 (d, J=8,2 Гц, 1H). Анализ: рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 72,84; H, 5,75; N, 9,99.

2-(3-Гидроксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он (137) получали из соединения 116

с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 134. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 81а в виде желтого твердого вещества (0,3 г; 0,9 ммоль). Выход: 89,7%; т.пл. 357-360°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 322,2 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц) δ 3.13 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 6.20 (s, 1H), 6.81 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.33 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.43 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7.48 (dd, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 7.69 (d, J=9,0 Гц, 1H), 9.86 (s, 1H), 11.56 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6 , 50 МГц) δ 176.78, 158.20, 149.47, 147.95, 136.28, 134.96, 130.59, 125.97, 122.95, 120.39, 118.36, 117.63, 114.38, 107.24, 106.22, 66.52, 49.32, 43.47. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70,79; H, 5,63; N, 8,69.

2-(3-Гидроксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он (138) получали из соединения 117 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 134. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 138 в виде желтого твердого вещества (0,14 г; 0,45 ммоль). Выход: 90,9%;

т.пл. 364-367°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 306,3 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц) δ 1.80 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 6.92 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7.02 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7.09 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.34 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7.65 (d, J=9,2 Гц, 1H), 9.84 (s, 1H), 11.46 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6 , 50 МГц) δ 176.78, 158.20, 149.47, 147.95, 136.28, 134.96,

130.59, 125.97, 122.95, 120.39, 118.36, 117.63, 114.38, 107.24, 106.22, 66.52, 49.32, 43.47.

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74,49; H, 5,92; N, 9,14.

2-(3-Гидроксифенил)-6-диметиламинохинолин-4-он (139) получали из соединения 118 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 134. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 139 в виде желтого твердого вещества (0,4 г; 1,4 ммоль). Выход: 75,6%; т.пл.

342-344°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 280,1 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц) δ 2.93 (s, 6H), 6.23 (s, 1H), 6.92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.16-7.35 (m, 6H), 7.70 (d, J=9,2 Гц, 1H), 9.93 (s, 1H), 11.46 (s, 1H); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d_6 , 50 МГц) δ 175.86, 158.25, 148.99, 147.63, 136.34, 133.33,

130.52, 126.09, 120.64, 120.22, 118.32, 117.58, 114.39, 105.55, 103.94, 38.69. Анализ:

рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 72,84; H, 5,75; N, 9,99.

2-(4-Гидроксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он (140) получали из соединения 119 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 134. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=25:1$), получая соединение 140 в виде желтого твердого вещества (0,1 г; 0,3 ммоль). Выход: 64,5%;

т.пл. 340-342°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 322,2 (M^+); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 200 МГц) δ 3.16 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 6.24 (s, 1H), 6.95 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7.40 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7.45 (dd, J=

9,0,2,6 Гц, 1Н), 7.69 (d, J=9,0 Гц, 3Н), 10.05 (s, 1Н), 11.50 (br s, 1Н); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц) δ 176.38, 159.90, 149.38, 147.81, 135.04, 129.15, 125.76, 125.31, 122.78, 120.23, 116.18, 107.35, 105.34, 66.54, 49.37. Анализ: рассчитано для C₁₉H₁₈N₂O₃: С, 70,79; Н, 5,63; N, 8,69.

5 2-(4-Гидроксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он (141) получали из соединения 120 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 134. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 141 в виде желтого твердого вещества. (0,1 г; 0,7 ммоль). Выход: 64,9%;
10 т.пл. 304-306°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 306,3 (M⁺); ИК (KBr): 1613,52 (C=O), 3132,53 (-NH), 3438,26 (-OH) см⁻¹; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 2.02 (m, 4Н), 3.37 (m, 4Н), 6.93 (s, 1Н), 7.04 (d, J=8,4 Гц, 2Н), 7.42 (dd, J=9,2, 2,0 Гц, 1Н), 7.76 (d, J=8,4 Гц, 1Н), 7.83 (d, J=8,4 Гц, 2Н), 8.14 (d, J=9,2 Гц, 1Н), 10.48 (s, 1Н). Анализ: рассчитано для C₁₉H₁₈N₂O₂: С, 74,49; H, 5,92; N, 9,14.

15 2-(4-Гидроксифенил)-6-диметиламинохинолин-4-он (142) получали из соединения 121 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 134. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 142 в виде желтого твердого вещества. Выход: 74,2%; т.пл. 321-323°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 280,1 (M⁺); ИК (KBr): 1617,38 (C=O), 3132,53 (-NH) см⁻¹; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц) δ 3.03 (s, 6Н), 7.01 (d, J=8,6 Гц, 2Н), 7.08 (d, J=2,8 Гц, 1Н), 7.40 (d, J=6,0 Гц, 1Н), 7.64 (dd, J=9,4, 2,6 Гц, 1Н), 7.84 (d, J=8,8 Гц, 2Н), 8.22 (d, J=9,4 Гц, 1Н), 11.30 (br, 1Н), 14.35 (br, 1Н). Анализ: рассчитано для C₁₇H₁₆N₂O₂: С, 72,84; Н, 5,75; N, 9,99.

20 25 2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он (143) получали из соединения 122 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 134. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 143 в виде желтого твердого вещества (0,15 г; 0,3 ммоль). Выход: 63,0%; т.пл. 297-299°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 352,1 (M⁺); ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц) δ 3.15 (m, 4Н), 3.77 (m, 4Н), 3.88(s, 3Н), 6.28 (s, 1Н), 6.92 (d, J=8,2 Гц, 1Н), 7.27 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1Н), 7.33 (d, J=1,8 Гц, 1Н), 7.43 (d, J=2,6 Гц, 1Н), 7.47 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1Н), 7.67 (d, J=8,8 Гц, 1Н), 9.60 (s, 1Н), 11.40 (s, 1Н); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц) δ 176.85, 149.22, 148.29, 147.75, 137.15, 134.84, 125.98, 125.64, 122.71, 120.63, 120.00, 116.13, 111.65, 107.50, 105.68, 66.55, 56.31, 49.37. Анализ: рассчитано для C₂₀H₂₀N₂O₄: С, 68,17; H, 5,72; N, 7,95.

30 35 40 45 2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он (144) получали из соединения 123 с использованием той же методики синтеза, что и для соединения 134. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃:MeOH=25:1), получая соединение 144 в виде желтого твердого вещества. Выход: 63,7%; т.пл. 310-312°C; MS (EI, 70 эВ): m/z 336,2 (M⁺); ИК (KBr): 1605,81 (C=O), 3163,39 (-NH) см⁻¹; ^1H -ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц) δ 2.04 (m, 4Н), 3.25 (m, 4Н), 3.85 (s, 3Н), 6.19 (s, 1Н), 6.89 (d, J=8,2 Гц, 1Н), 6.98 (d, J=2,6 Гц, 1Н), 7.03 (dd, J=8,2, 2,6 Гц, 1Н), 7.22 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1Н), 7.30 (d, J=2,6 Гц, 1Н), 7.61 (d, J=8,8 Гц, 1Н), 9.53 (s, 1Н), 11.27 (s, 1Н). Анализ: рассчитано для C₂₀H₂₀N₂O₃: С, 71,41; Н, 5,99; N, 8,33.

Дибензил-3-(4-оксо-6-(пирролидин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-2-ил)фенил-fosфат

(146). К перемешиваемому раствору соединения 138 (0,61 г; 2,0 ммоль) в безводном THF (20 мл) добавляли NaN (500 мг; 12,5 ммоль) при $0\pm1^{\circ}\text{C}$. Далее смесь перемешивали в течение 1 ч, добавляли тетрабензилпирофосфат (46) (2,15 г; 4,0 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и промывали, используя CH_2Cl_2 . Фильтрат концентрировали под вакуумом при температуре ниже 30°C , получая неочищенный продукт (145). Далее неочищенный продукт в безводном MeOH (50 мл) перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Осадки собирали и очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 3:7$), получая соединение 146 (0,37 г; 0,65 ммоль).

10 Желтое твердое вещество; выход: 32,7%; т.пл. $169\text{-}171^{\circ}\text{C}$; MS (ESI): m/z 567,4 ($\text{M}+\text{H})^+$; ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 1.97 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.93 (dd, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 7.05 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7.19-7.46 (m, 14H), 7.52 (d, $J=8,8$ Гц, 1H); анализ: ($\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$) C, H, N.

15 3-(4-Оксо-6-(пирролидин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-2-ил)фенил-дигидрофосфат (147). Суспензию соединения 146 (200 мг; 0,36 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) гидрировали в присутствии 10%-ного Pd/C (100 мг) при 25°C в течение 20 мин. Катализатор и осадок собирали, проводили растворение в 10%-ном растворе NaHCO_3 и затем фильтровали. Фильтрат подкисляли, используя разб. водн. HCl, затем осадок собирали и промывали ацетоном, получая соединение 147 (97 мг; 0,25 ммоль). Желтое твердое вещество; выход: 69,8%; т.пл. $>300^{\circ}\text{C}$; MS (ESI): m/z 387,1 ($\text{M}+\text{H})^+$; ^1H -ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, 200 МГц): δ 1.78 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.28 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.61 (d, $J=9,8$ Гц, 1H); анализ ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$) C, H, N.

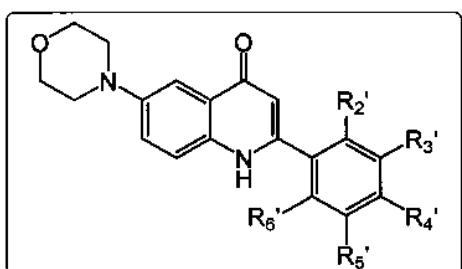
25 II-2. Противораковая активность

Тестирование *in vitro*

Клетки HL-60, Нер 3В, H460, MES-SA, MES-SA/D x5 и Detroit 551 обрабатывали разбавителем или тестируемыми соединениями в течение 48 ч. Скорость клеточного роста определяли в анализе с восстановлением МТТ (3-(4,5-диметил-тиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромидом). После 48 ч инкубации скорость клеточного роста измеряли, выполняя сканирование с использованием ELISA-ридера с фильтром при 570 нм, и рассчитывали величины IC_{50} для тестируемых соединений.

Результаты

Соединения серии В-1 имеют следующую формулу:



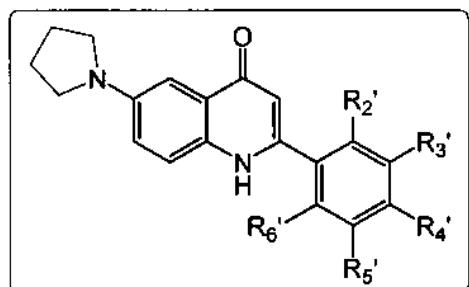
В Таблице 2 показаны соединения серии В-1, ингибирующие пролиферацию раковых клеток человека.

Таблица 2

					IC ₅₀ (мкМ)						
Соед.	R ₂ '	R ₃ '	R ₄ '	R ₅ '	HL-60	Нер	H460	MES-SA	MES-SA/Dx5	Соотн. SA/Dx5	Detroit
124	OCH ₂ O	H	H		0,72	1,5	2,13	2,35	2,1	0,89	>2,5
126	OCH ₃	OCH ₃	H	H	5,22	9,8	17,45	5,0	17,465	3,49	>50
128	OCH ₃	H	H	OCH ₃	1,2	3,11	3,47	2,03	8,205	4,04	16,6
130	OCH ₃	H	H	H	2,48	NA	7,36	2,5	9,708	3,88	>20
132	H	H	OCH ₃	H	> 2,5	> 2,5	> 2,5	NA	NA	NA	> 2,5
134	OH	H	H	H	2,1	8,78	8,3	2,38	10,419	4,38	>100
137	H	OH	H	H	0,23	11,5	24,8	3,61	7,3	2,02	10
140	H	H	OH	H	1,64	>10	>10	NA	NA	NA	> 10
143	H	OCH ₃	OH	H	3,9	50	50	NA	NA	NA	50
143a	OCH ₃	H	H	OH	93,8	>100	84,8	NA	NA	NA	> 100
143b	OH	H	H	OH	56,2	59,32	> 100	NA	NA	NA	> 100

*: раковые клетки обрабатывали тестируемым соединением в течение 48 ч.

Соединения серии В-2 имеют следующую формулу:



В Таблице 3 показаны соединения серии В-2, ингибирующие пролиферацию раковых клеток человека.

35

40

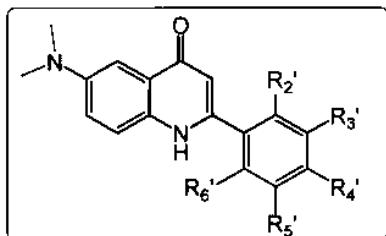
45

Таблица 3

Соед.	R_2'	R_3'	R_4'	R_5'	$IC_{50}(\text{мкМ})$						
					HL-60	Нер-3В	H460	MES-SA	MES-SA/Dx5	Соотн. SA/Dx5	Detroit 551
125	OCH ₂ O		H	H	0,08	0,2	0,2	0,1	0,183	1,83	>2,5
127	OCH ₃	OCH ₃	H	H	0,53	1,2	1,78	0,802	1,71	2,13	>20
129	OCH ₃	H	H	OCH ₃	0,006	0,22	0,19	0,229	0,216	0,94	5,0
131	OCH ₃	H	H	H	0,13	0,3	0,57	0,445	0,451	1,01	>10
133	H	H	OCH ₃	H	> 1,0	> 1,0	> 1,0	NA	NA	NA	> 1,0
135	OH	H	H	H	0,36	1,31	0,86	0,846	1,0	1,18	25
138	H	OH	H	H	0,009	0,28	0,4	0,734	0,32	0,23	1,39
141	H	H	OH	H	0,04	1,1	1,56	NA	NA	NA	> 25
144	H	OCH ₃	OH	H	0,038	0,38	0,56	NA	NA	NA	> 2,5
144a	OCH ₃	H	H	OH	1,62	7,38	6,5	3,69	25	6,78	9,1
144b	OH	H	H	OH	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

*: раковые клетки обрабатывали тестируемым соединением в течение 48 ч.

Соединения серии В-3 имеют следующую формулу:



В Таблице 4 показаны соединения серии В-3, ингибирующие пролиферацию раковых клеток человека.

Таблица 4

Соед.	R_2'	R_3'	R_4'	R_5'	$IC_{50}(\text{мкМ})$						
					HL-60	Нер-3В	H460	MES-SA	MES-SA/Dx5	Соотн. SA/Dx5	Detroit 551
136	O	H	H	H	3,02	7,1	5,4	NA	NA	NA	100
139	H	OH	H	H	0,06	1,0	6,2	0,931	0,852	0,92	10
142	H	H	OH	H	0,64	9,0	0,56	NA	NA	NA	75

*: раковые клетки обрабатывали тестируемым соединением в течение 48 ч.

Анализ противоопухолевой активности *in vivo*

Опухолевая клеточная линия Нер-3В была приобретена в Американской коллекции типовых культур (ATCC™ HB-8064, клетки гепатоклеточной карциномы человека). Использовали культуральную среду, содержащую DMEM (90%); фетальную сыворотку теленка (10%), дополненную 1% пенициллина-стрептомицина. Опухолевые клетки инкубировали в атмосфере, содержащей 5% CO₂, при 37°C.

В этом исследовании использовали самцов бестимусных мышей Balb/c в возрасте 4-6 недель весом 18-20 г, полученных из Национального центра здоровья. В продолжение эксперимента всех животных размещали на стеллажах с отдельными вентилируемыми клетками (IVC-стеллажах, изолирующей минисистеме на 36 мест (36 Mini Isolator system)) в специальных беспатогенных условиях (SPF). В каждой клетке (размером в см: длиной 26,7 × шириной 20,7 × высотой 14,0), стерилизованной автоклавированием, размещали по 8 мышей. Животных содержали с выполнением гигиенических требований к условиям окружающей среды, при контролируемой температуре (20-24°C) и влажности (40%-70%) в условиях 12-часового цикла свет/темнота. Животным предоставляли свободный доступ к стерилизованному лабораторному корму и стерилизованной дистиллированной воде без ограничения. Все аспекты этой работы, то есть размещение, проведение экспериментов и утилизацию животных, в целом проводили в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (National Academy Press, Washington, D.C, 1996).

В модели опухолевых ксенотрансплантатов с использованием клеточных линий гепатоклеточной карциномы человека (Нер-3В, ATCC HB-8064) самцам бестимусных мышей Balb/c вводили соединение 147, приготовленное в 9%-ном растворе (масс/об.) NaHCO₃, в дозах 7,5; 15 и 30 мг/кг (в/в или п/о, 2x/сут) в течение пяти суток за одну неделю в продолжение четырех следующих друг за другом недель и прекращали введение на 28-е сутки. Проводили мониторинг размера опухоли и массы тела и регистрацию выполняли в течение 28 суток. Клетки гепатоклеточной карциномы человека (НЕР-3В, ATCC HB-8064) в количестве 2×10^6 клеток в 0,1 мл вводили подкожной инъекцией в правый бок мышей. Когда размер опухоли достигал >100 мм³ в объеме (принимали за 0-ые сутки), несущих опухоль животных распределяли на несколько групп (по шести животных в каждой группе) для проведения исследования.

Измеряли массу тела и размер опухоли и регистрацию выполняли каждые 7-е сутки в процессе проведения эксперимента в течение 28 суток. Объем опухоли (мм³) оценивали по формуле: длина × (ширина)² × 0,5 в мм³. Ингибирование роста опухоли рассчитывали в виде отношения Т/С (обработка/контроль) по следующей формуле: T/C=(T_n-T₀)/(C_n-C₀)×100% (T₀: объем опухоли в подвергнутой обработке группе на 0-е сутки; T_n: объем опухоли в подвергнутой обработке группе на n-ые сутки; C₀: объем опухоли в контрольной группе на 0-е сутки; C_n: объем опухоли в контрольной группе на n-ые сутки).

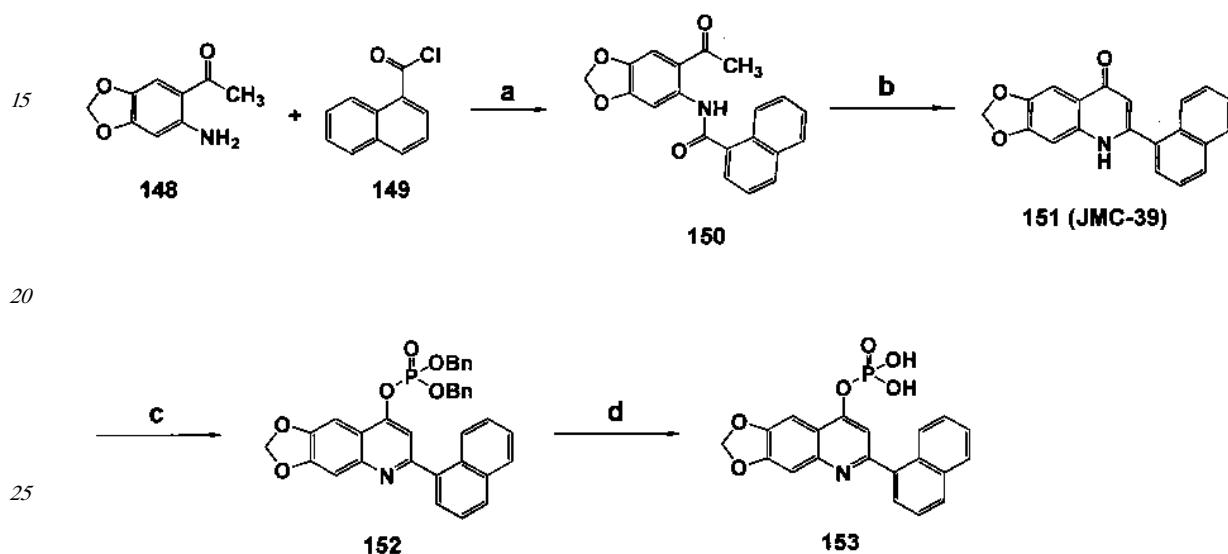
Результаты

Монофосфат (147) соединения 138 оценивали на модели Нер3В-ксенотрансплантированных бестимусных мышей, используя пероральный (п/о) путь введения в дозировках 7,5, 15 и 30 мг/кг/сутки. Как показывают результаты, приведенные на ФИГ. 6 (А-С), соединение 147 индуцировало зависимое от дозы и времени ингибирование роста опухоли Нер3В. Было обнаружено, что Нер3В-ингибирующая активность соединения 147 в дозе 7,5 мг/кг превышала таковую для доксорубицина в дозе 10 мг/кг, а для соединения 147 в дозе 30 мг/кг масса опухоли Нер3В уменьшалась до 26,3% массы опухоли в контроле (Фиг. 6В). В ходе оценки противоопухолевого действия не обнаружено никаких значительных изменений массы тела ни в тестируемой, ни в контрольной группе (Фиг. 6С). Сравнение противоопухолевой активности соединения 147, введенного двумя разными путями, показало, что при в/в способе наблюдалась слегка более высокая активность, чем при п/о способе (Фиг. 7А-7С).

III. Серия С

Химический синтез

Методика синтеза целевых соединений 153 проиллюстрирована на Схеме 11. Сначала исходный 2-амино-4,5-метилендиокси-ацетофенон (148) приводили во взаимодействие с нафталин-1-карбонилхлоридом (149), получая N-(6-ацетил-1,3-бензодиоксол-5-ил)-нафталин-1-карбоксамид (150). Затем промежуточное соединение (150) подвергали циклизации в диоксане в присутствии NaOH, что позволило получить 2-(1-нафталинил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он (151). Соединение 151 сначала приводили во взаимодействие с тетрабензил-пироfosфатом в THF в присутствии NaN с получением дibenзил-2-(1-нафталинил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-ил-fосфата (152). Затем соединение 152 подвергали каталитическому гидрированию в MeOH, получая его пиросфорную кислоту (153).



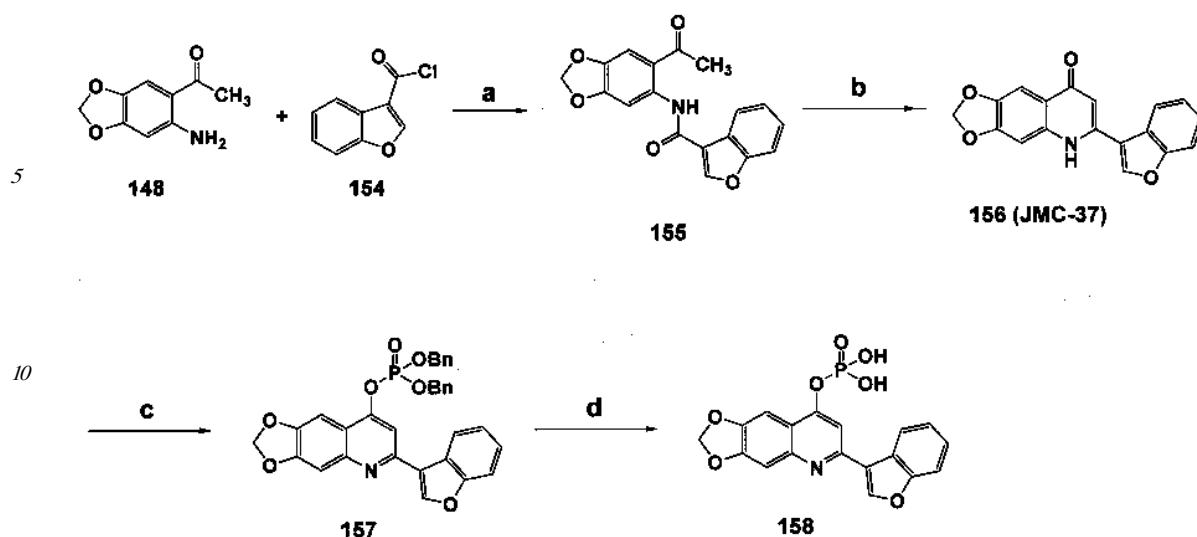
Реагенты и условия: (а) толуол/триэтиламин, 22-25°C;

(b) *tert*-BuOK/*tert*-BuOH, кипячение с обратным холодильником;

30 (с) тетрабензилпироfosфат, NaH/THF;

Схема 11

Методика синтеза целевых соединений 158 проиллюстрирована на Схеме 12. Сначала исходный 2-амино-4,5-метилендиокси ацетофенон (148) приводили во взаимодействие 35 с бензо[b]фуран-3-карбонилхлоридом (154), получая N-(6-ацетил-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-бензофуран-3-карбоксамид (155). Затем промежуточные соединения (155) подвергали циклизации в диоксане в присутствии NaOH, что позволило получить 2-(3-бензо[b]фурил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он (156). Сначала соединение 156 приводили 40 во взаимодействие с тетрабензил-пироfosфатом THF в присутствии NaH с получением дibenзил-2-(3-бензо[b]фурил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-ил-fосфата (157). Затем соединение 157 подвергали каталитическому гидрированию в MeOH, получая его пиросфорную кислоту (158).



15 Реагенты и условия: (а) толуол/триэтиламин, 22-25°C;

(б) *трет*-BuOK/*трет*-BuOH, кипячение с обратным холодильником;

(с) тетрабензилпирофосфат, NaH/THF;

Схема 12

Примеры

Общие экспериментальные методики. Все реагенты и растворители были получены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки. Мониторинг развития всех реакций осуществляли по тонкослойной хроматографии, используя пластиинки Merck с флуоресцентным индикатором (силикагель 60 с F₂₅₄ для TLC). Для колоночной хроматографии использовали следующий адсорбент: силикагель 60 (Merck, размер частиц 0,063-0,200 мм). Точки плавления определяли на приборе для измерения точек плавления MP-500D от Yanaco и не корректировали. ИК-спектры регистрировали на спектрофотометрах IRPrestige-21 от Shimadzu в таблетках KBr. ЯМР-спектры получали на ФП-ЯМР-спектрометре Avance DPX-200 от Bruker в CDCl₃ или DMSO. Использованы следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; dd, дублет дублетов и m, мультиплет. EI-MS-спектры измеряли на приборе HP 5995 для GC-MS. ESI-MS спектры измеряли, используя масс-спектрометр с ионной ловушкой Finnigan LCQ (TSQ Quantum, Thermo Finnigan Corporation, San Jose, CA). Элементные анализы (C, H и N) выполняли на CHNS/O-анализаторе 2400 серии II от Perkin-Elmer, и результаты находились в пределах ±0,4% от рассчитанных величин.

N-(6-Ацетил-1,3-бензодиоксол-5-ил)нафталин-1-карбоксамид (150). В растворы соединения 149 (5,0 ммоль) в 200 мл безводного толуола добавляли триэтиламин (4 мл) и 2-амино-4,5-метилендиокси ацетофенон (148) (5 ммоль). Смеси перемешивали при 20±2°C в течение 24 ч и затем упаривали. Остатки промывали ацетоном и EtOH и далее перекристаллизовывали из ацетона или EtOH с образованием соединения 150. Получали в виде серовато-белого твердого вещества; т.пл. 143-144°C; ESI-MS (режим положительных ионов): m/z 334 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ): 2.59 (3H, s), 6.20 (2H, s), 7.60-7.68 (4H, m), 7.87 (1H, d, J=7,2 Гц), 8.05-8.07 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=8,0 Гц), 8.33-8.38 (2H, m), 12.52 (1H, s); ИК (KBr): 1647, 1672 (C=O) см⁻¹.

2-(1-Нафтилинил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он (151). К суспензии соединения 150 (2,95 ммоль) в трет-бутиловом спирте (100 мл) добавляли трет-бутилат калия (1,66

г; 14,7 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 12 ч, охлаждали и выливали в 10%-ный раствор хлорида аммония (100 мл). Твердый осадок собирали и промывали EtOH. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$ 16:1-10:1). Выход 52%, из расчета на

⁵ соединение 150, в виде серовато-белого твердого вещества; т.пл. $>350^\circ\text{C}$; ESI-MS (режим положительных ионов): m/z 316 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР(DMSO-d₆, δ): 6.08 (1H, s), 6.15 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.56-7.63 (2H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=7,6 Гц), 8.06 (1H, d, J=7,6 Гц), 8.11 (1H, d, J=7,6 Гц), 11.90 (1H, s). ИК (KBr): 1653 (C=O) см⁻¹. Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 76,18; H, 4,16; N, 4,44; обнаружено: C, 75,60; H, 3,94; N, 4,29.

¹⁰ Дибензил-2-(1-нафтилинил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-ил-фосфат (152). Суспензию соединения 151 (1,20 г; 3,81 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Осадки собирали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием н-гексаном и EtOAc, получая соединение 152. Оранжевое масло; выход: 63,7%; ESI-MS (режим положительных ионов): m/z 576 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 5.21 (4H, dd, J=8,30, 8,15 Гц), 6.17 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.28-7.37 (9H, m), 7.40-7.60 (7H, m), 7.95 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=8,20 Гц).

¹⁵ 2-(1-Нафтилинил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-ил-дигидрофосфат (153). Суспензию соединения 152 (894,8 мг; 1,55 ммоль) в безводном MeOH (40 мл) гидрировали в присутствии 10%-ного Pd/C (456,7 мг) при 25°C в течение 15 мин. Катализатор и осадок собирали, растворяли в 10%-ном растворе NaHCO₃ и затем фильтровали. Фильтрат подкисляли, используя разб. водн. HCl, затем собирали осадок и промывали ацетоном, получая соединение 153. Желтое твердое вещество; выход: 94,1%; ESI-MS (режим отрицательных ионов): m/z 394 [M-H]⁻; ¹H-ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, 500 МГц): δ 6.13 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.50 (1H, ddd, J=8,23, 7,33, 1,20 Гц), 7.55-7.58 (2H, m), 7.62-7.70 (3H, m), 7.98 (1H, s, J=8,53 Гц), 8.02 (1H, d, J=8,96 Гц); ¹³C-ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$, 125 МГц): δ 98.65, 102.15, 103.54, 109.80, 110.00, 118.35, 125.66, 126.37, 126.84, 127.40, 128.34, 128.97, 130.89, 133.50, 138.15, 146.58, 147.34, 151.27, 158.15, 158.23.

²⁰ N-(6-Ацетил-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-бензофуран-3-карбоксамид (155). В растворы соединения 154 (5,0 ммоль) в 200 мл безводного толуола добавляли триэтиламин (4 мл) и 2-амино-4,5-метилендиокси-ацетофенон (148) (5 ммоль). Смеси перемешивали при 20±2°C в течение 24 ч и затем упаривали. Остатки промывали ацетоном и EtOH и далее перекристаллизовывали из ацетона или EtOH с образованием соединения 155. Получали в виде бледно-желтого твердого вещества; т.пл. 144-145°C; ESI-MS (режим положительных ионов): m/z 324 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2.63 (3H, s), 6.19 (2H, s), 7.41-7.50 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J=1,6, 6,8 Гц), 8.15 (1H, dd, J=2,0, 8,8 Гц), 8.27 (1H, s), 8.71 (1H, s), 12.63 (1H, s); ИК (KBr): 1635, 1677 (C=O) см⁻¹.

²⁵ 2-(3-Бензо[b]фурил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он (156). К суспензии соединения 155 (2,95 ммоль) в трет-бутиловом спирте (100 мл) добавляли трет-бутиловом калия (1,66 г; 14,7 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 12 ч, охлаждали и выливали в 10%-ный раствор хлорида аммония (100 мл). Твердый осадок собирали и промывали EtOH. Неочищенный продукт очищали фланш-хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$ 16:1-10:1). Получали в виде бледно-желтого твердого вещества из соединения 155; выход 17%; т.пл. $>315^\circ\text{C}$; ESI-MS (режим

положительных ионов): m/z 306 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6.12 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.36-7.45 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=8,0 Гц), 8.14 (1H, s), 8.52 (1H, s); ИК (KBr): 1626 (C=O) см⁻¹. Анализ: рассчитано для C₁₈H₁₁NO₄: C, 70,82; H, 3,63; N, 4,59; обнаружено: C, 70,52; H, 3,95; N, 4,21.

Дибензил-2-(3-бензо[b]фурил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-ил-фосфат (157). К перемешиваемому раствору соединения 156 (0,04 г; 0,13 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) добавляли NaH (60%-ный в минеральном масле; 48,0 мг; 2,0 ммоль) при 0±1°C. После перемешивания смеси в течение 1 ч добавляли

тетрабензилпироfosфат (139,8 мг; 0,26 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 60 мин. Реакционную смесь фильтровали и промывали тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали под вакуумом при температуре ниже 30°C. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, н-гексан/EtOAc), получая соединение 157. Получали в виде белого твердого вещества из соединения 156; выход: 86,8%; ESI-MS (режим положительных ионов): m/z 566 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 5.24 (4H, dd, J=9,5, 9,5 Гц), 6.15 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.34-7.42 (12H, m), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=9,5 Гц), 7.59 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=7,5 Гц); ¹³C-ЯМР (D₂O+NaOD, 125 МГц): δ 70.67, 70.63, 97.30, 100.00, 101.87, 105.93, 106.72, 111.48, 116.94, 121.76, 122.62, 123.51, 124.82, 125.66, 128.20, 128.72, 128.96, 134.98, 144.59, 147.92, 148.43, 150.97, 151.43, 153.47, 156.06.

2-(3-Бензо[b]фурил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-ил-дигидрофосфат (158). Суспензию соединения 157 (80,1 мг; 0,14 ммоль) в безводном MeOH (40 мл) гидрировали в присутствии 10%-ного Pd/C (40,0 мг) при 25°C в течение 15 мин. Катализатор и осадок собирали и растворяли в 10%-ном растворе NHCO₃, затем фильтровали. Фильтрат подкисляли, используя разб. водн. HCl, затем осадок собирали и промывали ацетоном, получая соединение 158. Получали в виде белого твердого вещества; выход: 46,3%; ESI-MS (режим положительных ионов): m/z 386 [M+H]⁺, 408 [M+Na]⁺; ESI-MS (режим отрицательных ионов): m/z 384 [M-H]⁻; ¹H-ЯМР (D₂O+NaOD, 500 МГц): δ 6.12 (2H, s), 7.32 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8,0 Гц), 7.78 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=7,0 Гц), 8.40 (1H, s).

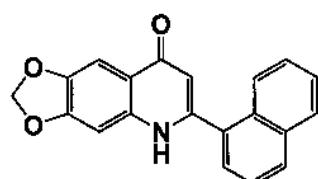
III-2. Противораковая активность

Тестирование *in vitro*

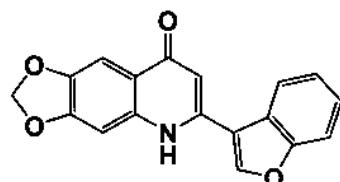
Анализы с использованием МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромида). Клетки HL-60, НСТ-116, А549, Нер3В, КВ, Kb-VIN и DU145 обрабатывали тестируемыми соединениями в течение указанных периодов времени. После обработки клетки один раз промывали PBS и инкубировали с МТТ (Sigma, St. Louis, MO, USA) в течение 2 ч. Формазановый осадок растворяли в 150 мкл DMSO и измеряли поглощение, используя ридер для ELISA на длине волны 570 нм.

Результаты

В Таблице 5 показаны величины IC₅₀ (мкМ), полученные при тестировании *in vitro* цитотоксичности соединений 151 и 156.



151 (JMC-39)



156 (JMC-37)

Таблица 5

Соединение	HL-60	HCT-116	A549	Нер 3В	KB	Kb-VIN	DU145
151	0,07	0,07	0,13	0,07	0,13	0,19	0,13
156	0,03	0,05	2,98	0,09	1,05	0,59	1,87

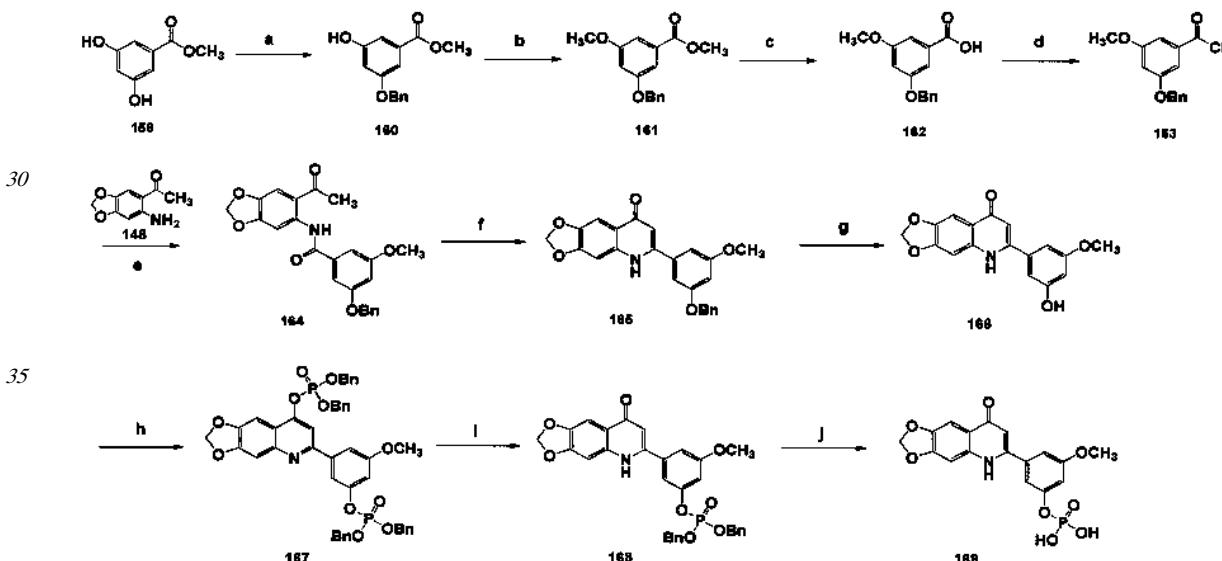
* Не анализировали

IV. Серия D

Химический синтез

Получали фосфатное производное (169) соединения 159, следуя способу синтеза на Схеме 13. Как представлено на схеме, 3-(бензилокси)-5-метоксибензоилхлорид (163), полученный из соединения 159 на стадиях а-д, приводили во взаимодействие с 2-амино-4,5-метилендиоксиацетофеноном (148) в смеси THF/триэтиламин, получая N-(6-ацетилбензо[д][1,3]диоксол-5-ил)-3-(бензилокси)-5-метоксибензамид (164). Соединение 164 далее кипятили с обратным холодильником в смеси NaOH/1,4-диоксан, получая соединение 165. После этого, следуя стадиям г-ж, получали целевое соединение 169 в виде белого твердого вещества.

25



40

Реагенты и условия: (а) бензилбромид, K_2CO_3 , ацетон; (б) йодметан, K_2CO_3 , ацетон; (с) $NaOH$, H_2O , этанол; (д) тионилхлорид, диметилформамид, толуол; (е) THF/триэтиламин, 22-25°C; (ф) $NaOH$, 1,4-диоксан, кипячение с обратным холодильником; (г) H_2 , Pd/C , $MeOH$; (х) тетрабензилпирофосфат, NaH/THF ; (и) $MeOH$, 48 ч; (ж) H_2 , Pd/C , $MeOH$.

45

Схема 13

Примеры

Общие экспериментальные методики. Все реагенты и растворители были получены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки. Мониторинг

реакций осуществляли по тонкослойной хроматографии, используя пластиинки Merck с флуоресцентным индикатором (силикагель 60 с F₂₅₄ для TLC). Для колоночной хроматографии использовали следующий адсорбент: силикагель 60 (Merck, размер частиц 0,063-0,200 мм). Точки плавления определяли на приборе для измерения точек плавления MP-500D от Yanaco и не корректировали. ИК-спектры регистрировали на спектрофотометрах IRPrestige-21 от Shimadzu в таблетках KBr. Спектры ЯМР получали на ФП-ЯМР-спектрометре Avance DPX-200 от Bruker в CDCl₃ или DMSO. Использованы следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; dd, дублет дублетов и m, мультиплет. Спектры EI-MS измеряли на приборе HP 5995 для GC-MS. Спектры ESI-MS измеряли, используя масс-спектрометр с ионной ловушкой Finnigan LCQ (TSQ Quantum, Thermo Finnigan Corporation, San Jose, CA). Элементные анализы (C, H и N) выполняли на CHNS/O-анализаторе 2400 серии II от Perkin-Elmer, и результаты находились в пределах ±0,4% от рассчитанных величин.

Метил-3-(бензилокси)-5-гидроксибензоат (160)

Смесь 8,40 г (0,05 ммоль) метил-3,5-дигидроксибензоата (159) и 7,60 г (0,055 ммоль) карбоната калия в 250 мл ацетона перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 8,55 г (0,05 ммоль) бензилбромида, растворенного в 100 мл ацетона. Сусpenзию кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc = 9/1), получая соединение 160.

Получали в виде белого твердого вещества из метил-3,5-дигидроксибензоата (159); выход 34%; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.92 (3H, s), 5.05 (2H, s), 6.77 (1H, dd, J=2,35, 2,20 Гц), 7.13 (1H, s), 7.27-7.28 (2H, m), 7.34-7.45 (5H, m); ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ 52.34, 70.27, 107.44, 108.08, 109.48, 127.53 (2C), 128.11, 128.60 (2C), 131.99, 136.41, 137.45, 156.80, 160.00.

Метил-3-(бензилокси)-5-метоксибензоат (161)

Сусpenзию, состоящую из 4,0 г (0,0165 ммоль) метил-3-(бензилокси)-5-гидроксибензоата (160), 6,84 г (0,0495 ммоль) карбоната калия и 11,71 г (0,0825 ммоль) йодметана в 200 мл ацетона, перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После фильтрации и упаривания смеси остаток промывали водой. Метил-3-(бензилокси)-5-метоксибензоат (161) получали в виде белого твердого вещества.

Получали в виде белого твердого вещества из метил-3-(бензилокси)-5-

гидроксибензоата (160); выход 85%; ¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ 3.83 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.74 (1H, t, J=2,45 Гц), 7.21 (1H, dd, J=2,45, 1,22 Гц), 7.29 (1H, dd, J=2,45, 1,22 Гц), 7.34-7.48 (5H, m); ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ 52.22, 55.55, 70.24, 106.53, 107.47, 107.98, 127.54, 128.09, 128.59, 131.99, 136.44, 159.75, 160.61.

3-(Бензилокси)-5-метоксибензойная кислота (162)

4,45 г (0,0174 ммоль) метил-3-(бензилокси)-5-метоксибензоата (161) суспендировали в 120 мл 95%-ного этанола и 5 мл воды. Добавляли 2,00 г (0,05 ммоль) гидроксида натрия. Смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 1 ч. После упаривания смеси остаток гасили, используя 150 мл воды. Раствор нейтрализовали разб. водн. HCl, затем собирали осадок, промывали водой и ацетоном, получая соединение 162.

Получали в виде белого твердого вещества из метил-3-(бензилокси)-5-метоксибензоата (161); выход 90%; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 200 МГц): δ 3.81 (3H, s), 5.09

(2H, s), 6.74 (1H, t, J=2,45 Гц), 7.25 (1H, dd, J=2,45, 1,35 Гц), 7.20-7.46 (6H, m); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 50 МГц): δ 55.89, 69.94, 106.19, 107.57, 108.17, 128.12, 128.33, 128.90, 133.34, 137.22, 138.78, 159.88, 160.80, 167.36, 176.99.

⁵ 3-(Бензилокси)-5-метоксибензоилхлорид (163)

3-(Бензилокси)-5-метоксибензойную кислоту (162) (2,57 г; 0,01 ммоль) и тионилхлорид (4,80 г; 0,04 ммоль) суспендировали в 200 мл безводного толуола. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли диметилформамид (3 капли). Смесь перемешивали в течение 24 ч и затем упаривали досуха. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹⁰ N-(6-Ацетилбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(бензилокси)-5-метокси-бензамид (164)

В растворы соединения 163 (2,77 г; 0,01 ммоль) в 200 мл безводного тетрагидрофурана добавляли триэтиламин (10 мл) и 2-амино-4,5-метилендиокси-ацетофенона (148) (1,79 г; 0,01 ммоль). Смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и затем упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc = 3/1), получая соединение 164.

Получали в виде серовато-белого твердого вещества из 3-(бензилокси)-5-метоксибензоилхлорида (163) и 2-амино-4,5-метилендиокси-ацетофенона (148); выход 75%; ESI-MS (режим положительных ионов): m/z 442 [M+Na]⁺; ^1H ЯМР (DMSO-d₆, 500

²⁰ МГц): δ 2.64 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.19 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=7,43 Гц), 7.43 (1H, t, J=7,43 Гц), 7.49 (1H, d, J=7,43 Гц), 7.68 (1H, s), 8.34 (1H, s), 13.06 (1H, s); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 125 МГц): δ 29.32, 55.99, 70.12, 98.96, 100.77, 102.91, 105.03, 105.67, 106.45, 111.25, 116.53, 128.28, 128.30, 128.95, 136.90, 137.05, 138.27, 143.11, 152.68, 160.28, 161.20, 164.99, 200.00.

²⁵ 2-(3-Бензилокси-5-метоксифенил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он (165)

К суспензии соединения 164 (3,33 г; 0,0079 ммоль) в 200 мл 1,4-диоксана добавляли гидроксид натрия (2,50 г; 0,0635 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. После этого реакционную смесь упаривали, добавляли 100 мл 10%-ного раствора хлорида аммония. Смесь перемешивали в течение 12 ч, затем собирали осадок и промывали водой и ацетоном.

Получали в виде серовато-белого твердого вещества; выход 75%; т.пл. 235-238°C; ESI-MS (режим положительных ионов): m/z 402 [M+H]⁺; ESI-MS (режим отрицательных ионов): m/z 400 [M-H]⁻; ^1H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ 3.85 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.16 (2H, s), 6.31 (1H, s, br), 6.79 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.36-7.50 (6H, m), 11.50 (1H, s, br); ^{13}C -ЯМР (DMSO-d₆, 125 МГц): δ 56.04, 70.10, 97.72, 101.76, 102.40, 103.14, 105.95, 106.60, 107.15, 110.00, 120.46, 128.25, 128.42, 128.96, 137.27, 137.82, 145.66, 151.57, 160.31, 161.23, 175.40.

⁴⁰ 2-(3-Гидрокси-5-метоксифенил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он (166)

Суспензию, состоящую из 0,5 г (1,245 ммоль) соединения 165 и 0,25 г палладия (10 масс. %, на активированном угле) в 60 мл метанола, перемешивали при комнатной температуре в атмосфере газообразного водорода в течение 24 ч. Осадок собирали, растворяли в 10%-ом растворе NaOH и затем фильтровали. Фильтрат подкисляли разб. водн. HCl, затем собирали осадок, промывали ацетоном и водой, получая соединение 166.

Получали в виде белого твердого вещества; выход: 77%; т.пл. >300°C; ESI-MS (режим положительных ионов): m/z 312 [M+H]⁺, 408 [M+Na]⁺; ESI-MS (режим отрицательных

ионов): m/z 310 [M-H]⁻; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ 3.80 (3H, s), 6.16 (2H, s), 6.24 (1H, s, br), 6.52 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.40 (1H, s), 9.91 (1H, s), 11.56 (1H, s, br); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, 125 МГц): δ 55.77, 97.83, 101.52, 102.39, 103.29, 104.31,

⁵ 106.74, 107.17, 120.79, 136.78, 137.77, 145.69, 149.27, 151.57, 159.38, 161.24, 175.93.

Дибензил-2-(3-([бис-[(бензил)окси]]фосфорил)окси-5-метоксифенил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-ил-фосфат (167)

Суспензию, состоящую из 203,9 мг (0,65 ммоль) соединения 166, 131,0 мг NaN (60%-ного в минеральном масле) и 705,4 мг (1,31 ммоль) тетрабензилпирофосфата в 20 мл ¹⁰ безводного тетрагидрофурана, перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали и промывали тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали под вакуумом при температуре ниже 30°C.

Получали в виде желтого масла; выход: 85%; ESI-MS (режим положительных ионов): ¹⁵ m/z 832 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ 3.77 (3H, s), 5.12 (4H, d, J=8,31 Гц), 5.17 (4H, d, J=9,54 Гц), 6.09 (2H, s), 6.78 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.27-7.40 (22H, m), 7.52 (1H, d, J=0,98 Гц); ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50 МГц): δ 55.64, 70.01, 70.12, 70.53, 70.65, 97.16, 101.90, 106.07, 106.62, 110.04, 111.41, 111.52, 117.39, 117.53, 128.09, 128.14, 128.59, 128.67, 128.90, 134.91, 135.02, 135.38, 135.52, 141.49, 151.49, 151.64, 151.78, 153.74, 153.87, 154.86, ²⁰ 160.82.

2-(3-([Бис-[(бензил)окси]]фосфорил)окси-5-метоксифенил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он (168)

Суспензию, состоящую из 0,92 г (1,11 ммоль) соединения 167 в 100 мл метанола ²⁵ перемешивали при 25°C в течение 48 ч. Собирали осадки и очищали колоночной хроматографией (SiO₂, EtOAc), получая соединение 168.

Получали в виде белого твердого вещества; выход: 45%; ESI-MS (режим положительных ионов): m/z 572 [M+H]⁺, 594[M+Na]⁺; ESI-MS (режим отрицательных ионов): ³⁰ m/z 570 [M-H]⁻; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 3.64 (3H, s), 5.07 (4H, d, J=9,20 Гц), 5.99 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.27-7.29 (22H, m), 7.59 (1H, s); ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 125 МГц): δ 55.57, 70.39, 70.43, 97.35, 101.83, 102.25, 107.57, 107.76, 107.82, 109.93, 110.00, 110.80, 110.90, 121.03, 128.09, 128.66, 128.87, 134.98, 134.02, 145.92, 148.07, 151.35, 151.40, 151.91, 160.90, 177.41.

³⁵ 2-(3-(Дигидро)фосфат-5-метоксифенил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он (169)

Суспензию, состоящую из 38,9 мг (0,068 ммоль) соединения 168 и 20 мг палладия (10 масс. %, на активированном угле) в 20 мл безводного метанола перемешивали при комнатной температуре в атмосфере газообразного водорода в течение 15 мин. Осадок собирали, растворяли в 10%-ом растворе NaHCO₃ и затем фильтровали. Фильтрат подкисляли разб. водн. HCl, затем собирали осадок и промывали ацетоном, получая соединение 169.

Получали в виде белого твердого вещества; выход: 80%; ESI-MS (режим отрицательных ионов): ⁴⁰ m/z 390 [M-H]⁻; ¹H ЯМР (D₂O+NaOD, 500 МГц): δ 3.88 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.44 (1H, s); ¹³C-ЯМР (D₂O+NaOD, 125 МГц): δ 55.74, 99.41, 101.53, 103.57, 105.41, 106.64, 107.14, 112.32, 120.87, 142.31, 145.41, 147.13, 150.33, 155.24, 157.79, 159.78, 172.61.

IV-2. Противораковая активность

Тестирование *in vitro*

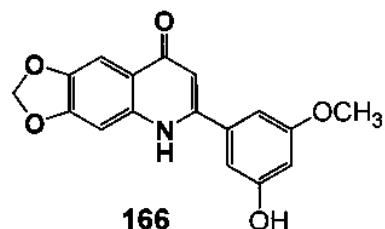
Анализы с использованием МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромида). Клетки HL-60, Hep 3B, H460, A498, Colo205 и Detroit 551 обрабатывали тестируемыми соединениями в течение указанных периодов времени.

5 После обработки клетки один раз промывали PBS и инкубировали с МТТ (Sigma, St. Louis, MO, USA) в течение 2 ч. Формазановый осадок растворяли в 150 мкл DMSO и измеряли поглощение, используя ридер для ELISA на длине волны 570 нм.

Результаты

В Таблице 6 показаны величины IC₅₀ (мкМ), полученные при тестировании *in vitro* цитотоксичности соединения 166.

Таблица 6



20

Соединение	HL-60	Hep 3B	H460	A498	Colo205	Detroit 551
166	0,4	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50

25 Репрезентативные соединения по настоящему изобретению показаны в Таблице 7 ниже.

26

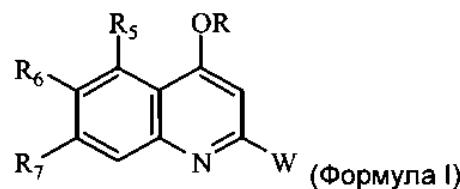
30

35

40

45

Таблица 7



5

10

15

20

25

Соед.	Структура	Название	Заместитель в Формуле I
16		2-(2-Фторфенил)- 5,6-диметокси- хинолин-4-он	R = H W = 2-фторфенил R5 = метокси R6 = метокси R7 = водород
17		2-(3-Фторфенил)- 5,6-диметокси- хинолин-4-он	R = H W = 3-фторфенил R5 = метокси R6 = метокси R7 = водород

30

35

40

45

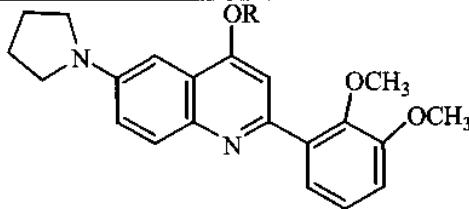
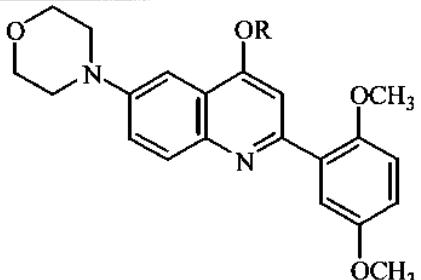
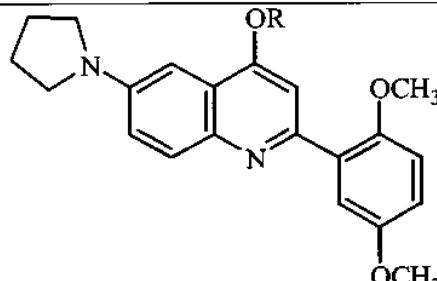
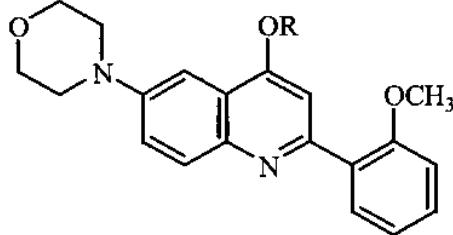
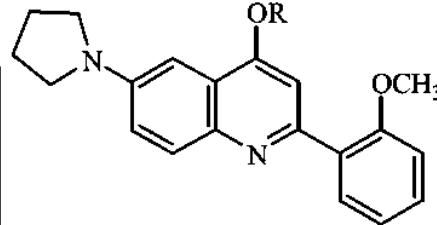
5	18	<p>2-(4-Фторфенил)- 5,6-диметокси- хинолин-4-он</p>	<p>R = H W = 4-фторфенил R5 = метокси R6 = метокси R7 = водород</p>
10	19	<p>2-(2-Фторфенил)- 5,6-метилен- диоксихинолин-4- он</p>	<p>R = H W = 2-фторфенил R5, R6 = метилендиокси R7 = водород</p>
15	20	<p>2-(3-Фторфенил)- 5,6- метилендиокси- хинолин-4-он</p>	<p>R = H W = 3-фторфенил R5, R6 = метилендиокси R7 = водород</p>
20	21	<p>2-(4-Фторфенил)- 5,6- метилендиокси- хинолин-4-он</p>	<p>R = H W = 4-фторфенил R5, R6 = метилендиокси R7 = водород</p>
25	22	<p>7-Бензилокси-2- (2-фторфенил)-6- метоксихинолин- 4-он</p>	<p>R = H W = 2-фторфенил R5 = H R6 = метокси R7 = О-бензил</p>
30			
35			
40			
45			

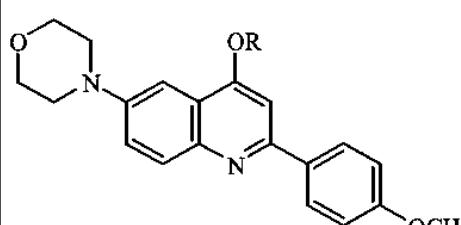
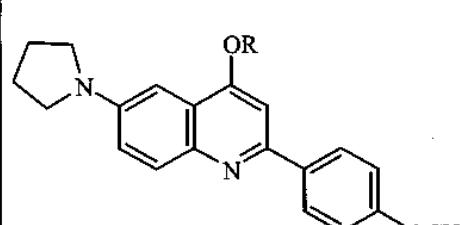
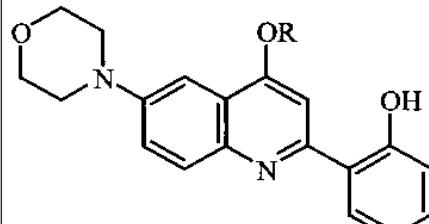
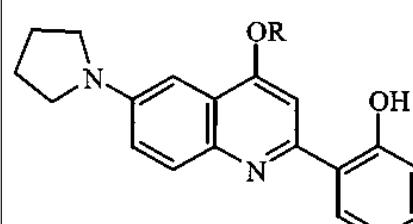
23		7-Бензилокси-2-(3-фторфенил)-6-метоксихинолин-4-он	R = H W = 3-фторфенил R5 = H R6 = метокси R7 = O-бензил
24		7-Бензилокси-2-(4-фторфенил)-6-метоксихинолин-4-он	R = H W = 4-фторфенил R5 = H R6 = метокси R7 = O-бензил
37		2-(2-Фторфенил)-5-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он	R = H W = 2-фторфенил R5 = гидроксил R6 = метокси R7 = водород
38		2-(3-Фторфенил)-5-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он	R = H W = 3-фторфенил R5 = гидроксил R6 = метокси R7 = водород
39		2-(4-Фторфенил)-5-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он	R = H W = 4-фторфенил R5 = гидроксил R6 = метокси R7 = водород

40		<p>2-(2-Фторфенил)-5,6-дигидрокси-хинолин-4-он</p>	<p>R = H W = 2-фторфенил R5 = гидроксил R6 = гидроксил R7 = водород</p>
41		<p>2-(3-Фторфенил)-5,6-дигидрокси-хинолин-4-он</p>	<p>R = H W = 3-фторфенил R5 = гидроксил R6 = гидроксил R7 = водород</p>
42		<p>2-(4-Фторфенил)-5,6-дигидрокси-хинолин-4-он</p>	<p>R = H W = 4-фторфенил R5 = гидроксил R6 = гидроксил R7 = водород</p>
43		<p>2-(2-Фторфенил)-7-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он</p>	<p>R = H W = 2-фторфенил R5 = H R6 = метокси R7 = гидроксил</p>
44		<p>2-(3-Фторфенил)-7-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он</p>	<p>R = H W = 3-фторфенил R5 = H R6 = метокси R7 = гидроксил</p>

5	45	<p>2-(4-Фторфенил)-7-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он</p>	<p>R = H W = 4-фторфенил R5 = H R6 = метокси R7 = гидроксил</p>
10	48	<p>2-(3-Фторфенил)-6-метоксихинолин-4,5-диил-бис(дibenзил-фосфат)</p>	<p>R = PO(O-бензил)₂ W = 3-фторфенил R5 = OR8 R6 = метокси R7 = водород R8 = P(=O)(O-бензил)₂</p>
15	49	<p>2-(3-Фторфенил)-6-метокси-хинолин-4,5-диил-бис(дигидро-фосфат)</p>	<p>R = PO(OH)₂ W = 3-фторфенил R5 = OR8 R6 = метокси R7 = водород R8 = -P(=O)(OH)₂</p>
20	50	<p>2-(3-Фторфенил)-6-метоксихинолин-4,5-диил-бис(динатрий-фосфат)</p>	<p>R = PO(ONa)₂ W = 3-фторфенил R5 = OR8 R6 = метокси R7 = водород R8 = P(=O)(ONa)₂</p>
25	51	<p>Дibenзил-2-(3-фторфенил)-6-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-5-ил-фосфат</p>	<p>R = H W = 3-фторфенил R5 = OR8 R6 = метокси R7 = водород R8 = P(=O)(O-бензил)₂</p>

5	52	<p>(HO)₂P(=O)O</p> <p>OH</p> <p>H₃CO</p> <p>F</p>	<p>2-(3-Фторфенил)- 6-метокси-4-оксо- 1,4- дигидрохинолин- 5-ил- дигидрофосфат</p> <p>R = H W = 3-фторфенил R5 = OR8 R6 = метокси R7 = водород R8 = P(=O)(OH)₂</p>
10	53	<p>(NaO)₂P(=O)O</p> <p>OR</p> <p>H₃CO</p> <p>H</p> <p>F</p>	<p>Натрия 2-(3- фторфенил)-6- метокси-4-оксо- 1,4- дигидрохинолин- 5-ил-фосфат</p> <p>R = H W = 3-фторфенил R5 = OR8 R6 = метокси R7 = водород R8 = P(=O)(ONa)₂</p>
15	124	<p>OR</p> <p>O</p> <p>N</p> <p>O</p>	<p>2-(Бензо[d]-[1,3]- диоксол-101-ил)- 6-морфолино- хинолин-4-он</p> <p>R = H W = бензо[d]- [1,3]диоксол-4-ил R5 = водород R6 = N-морфолино R7 = водород</p>
20	125	<p>OR</p> <p>O</p> <p>N</p> <p>O</p>	<p>2-(Бензо[d]-[1,3]- диоксол-4-ил)-6- пирролидино- хинолин-4-он</p> <p>R = H W = бензо[d]- [1,3]диоксол-4-ил R5 = водород R6 = N- пирролидино R7 = водород</p>
25	126	<p>OR</p> <p>OCH₃</p> <p>OCH₃</p>	<p>2-(2,3-Диметокси- фенил)-6- морфолино- хинолин-4-он</p> <p>R = H W = 2,3- диметоксифенил R5 = водород R6 = N-морфолино R7 = водород</p>
30			
35			
40			

			R = H
5	127		W = 2,3- диметоксифенил
10			R5 = водород
			R6 = N- пирролидино
			R7 = водород
15	128		2-(2,5-диметокси- фенил)-6- морфолино- хинолин-4-он
20	129		2-(2,5-диметокси- фенил)-6- пирролидино- хинолин-4-он
25			R = H
			W = 2,5- диметоксифенил
			R5 = водород
			R6 = N- пирролидино
			R7 = водород
30	130		2-(2- Метоксифенил)-6- морфолино- хинолин-4-он
35			R = H
			W = 2- метоксифенил
			R5 = водород
			R6 = N-морфолино
			R7 = водород
40	131		2- (2метоксифенил)- 6-пирролидино- хинолин-4-он
			R = H
			W = 2- метоксифенил
			R5 = водород
			R6 = N- пирролидино

			R7 = водород
5	132		2-(4-Метоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он R = H W = 4-метоксифенил R5 = водород R6 = N-морфолино R7 = водород
10	133		2-(4-Метоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он R = H W = 4-метоксифенил R5 = водород R6 = N-пирролидино R7 = водород
15	134		2-(2-Гидроксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он R = H W = 2-гидроксифенил R5 = водород R6 = N-морфолино R7 = водород
20	135		2-(2-Гидроксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он R = H W = 2-гидроксифенил R5 = водород R6 = N-пирролидино R7 = водород
25			
30			
35			
40			

5	136		<p>2-(2-Гидроксифенил)-6-диметиламинохинолин-4-он</p> <p>R = H W = 2-гидроксифенил R5 = водород R6 = N,N-диметиламино R7 = водород</p>
10	137		<p>2-(3-Гидроксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он</p> <p>R = H W = 3-гидроксифенил R5 = водород R6 = N-морфолино R7 = водород</p>
15	138		<p>2-(3-Гидроксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он</p> <p>R = H W = 3-гидроксифенил R5 = водород R6 = N-пирролидино R7 = водород</p>
20	139		<p>2-(3-Гидроксифенил)-6-диметиламинохинолин-4-он</p> <p>R = H W = 3-гидроксифенил R5 = водород R6 = N,N-диметиламино R7 = водород</p>
25			
30			
35			
40			
45			

140		2-(4- Гидроксифенил)- 6-морфолино- хинолин-4-он	R = H W = 4- гидроксифенил R5 = водород R6 = N-морфолино R7 = водород
141		2-(4- Гидроксифенил)- 6-пирролидино- хинолин-4-он	R = H W = 4- гидроксифенил R5 = водород R6 = N- пирролидино R7 = водород
142		2-(4- Гидроксифенил)- 6-диметиламино- хинолин-4-он	R = H W = 4- гидроксифенил R5 = водород R6 = N,N- диметиламино R7 = водород
143		2-(4-Гидрокси-3- метоксифенил)-6- морфолино- хинолин-4-он	R = H W = 4-гидрокси-3- метоксифенил R5 = водород R6 = N-морфолино R7 = водород

5	143a	<p>2-(5-Гидрокси-2-метоксифенил)-6-морфолино-хинолин-4-он</p>	<p>R = H W = 5-гидрокси-2-метоксифенил R5 = водород R6 = N-морфолино R7 = водород</p>
10			
15	143b	<p>2-(5-Гидрокси-2-метоксифенил)-6-пирролидино-хинолин-4-он</p>	<p>R = H W = 5-гидрокси-2-метоксифенил R5 = водород R6 = N-пирролидино R7 = водород</p>
20			
25	144	<p>2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он</p>	<p>R = H W = 4-гидрокси-3-метоксифенил R5 = водород R6 = N-пирролидино R7 = водород</p>
30			
35	144a	<p>2-(2,5-Дигидроксифенил)-6-морфолино-хинолин-4-он</p>	<p>R, R5 и R7 = H W = 2,5-дигидроксифенил R6 = N-морфолино</p>
40			

5	144b	<p>2-(2,5- Дигидрокси- фенил)-6- пирролидино- хинолин-4-он</p>	<p>R, R5 и R7 = H W = 2,5- дигидроксифенил R6 = N- пирролидино</p>
10	146	<p>Дибензил-3-(4- оксо-6- (пирролидин-1- ил)-1,4- дигидрохинолин- 2-ил)фенил- фосфат</p>	<p>R = H W = 3-OR8-фенил R5 = водород R6 = N- пирролидино R8 = P(=O)(O- бензил)2</p>
15	147	<p>3-(4-Оксо-6- (пирролидин-1- ил)-1,4- дигидрохинолин- 2-ил)фенил- дигидрофосфат</p>	<p>R = H W = 3-OR8-фенил R5 = водород R6 = N- пирролидино R8 = P(=O)(OH)2</p>
20	151 (JMC- 39)	<p>2-(1- Нафталинил)-6,7- метилендиокси- хинолин-4-он</p>	<p>R = H W = нафта-1-ил R5 = водород R6 и R7 = метилендиокси</p>
25	152	<p>Дибензил-2-(1- нафталинил)-6,7- метилендиокси- хинолин-4-ил- фосфат</p>	<p>R = P(=O)(O- бензил)2 W = нафта-1-ил R5 = водород R6 и R7 = метилендиокси</p>
30			
35			
40			
45			

5	<p>153</p>	2-(1-Нафталинил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-ил-дигидрофосфат	R = P(=O)(OH) ₂ W = нафта-1-ил R5 = водород R6 и R7 = метилендиокси
10	<p>156 (JMC-37)</p>	2-(3-Бензо[b]фурил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он	R = H W = бензо[b]-фуран-3-ил R5 = водород R6 и R7 = метилендиокси
15	<p>157</p>	Дибензил-2-(3-бензо[b]фурил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-ил-фосфат	R = P(=O)(O-бензил)2 W = бензо[b]-фуран-3-ил R5 = водород R6 и R7 = метилендиокси
20	<p>158</p>	2-(3-Бензо[b]фурил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-ил-дигидрофосфат	R = P(=O)(OH)2 W = бензо[b]фуран-3-ил R5 = водород R6 и R7 = метилендиокси
25	<p>166</p>	2-(3-Гидрокси-5-метоксифенил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он	R, R5 и R8 = H W = 3-OR8-5-метоксифенил R6 и R7 = метилендиокси
30	<p>167</p>	Дибензил-2-(3-([бис-((бензил)окси])-фосфорил)окси-5-метоксифенил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-ил-дигидрофосфат	R и R8 = P(=O)(O-бензил)2 W = 3-OR8-5-метоксифенил R5 = водород

		6,7- метилендиокси- хинолин-4-ил- фосфат	R6 и R7 = метилендиокси
5	168		2-(3-([Бензил- [(бензил)окси]]- фосфорил)окси-5- метоксифенил)- 6,7- метилендиокси- хинолин-4-он R и R5 = H W = 3-OR8-5- метоксифенил R6 и R7 = метилендиокси R8= P(=O)(O- бензил)2
10	169		2-(3-(Дигидро- фосфат-5- метоксифенил)- 6,7- метилендиокси- хинолин-4-он R и R5 = H W = 3-OR8-5- метоксифенил R6 и R7 = метилендиокси R8= P(=O)(OH)2
15	JMC- 1		2-(3- Бензо[b]тиенил)- 6,7- метилендиокси- хинолин-4-он R и R5 = H W = бензо[b]- тиофен-3-ил R6 и R7 = метилендиокси
20	JMC- 36		2-(2- Бензо[b]тиенил)- 6,7- метилендиокси- хинолин-4-он R и R5 = H W = бензо[b]- тиофен-2-ил R6 и R7 = метилендиокси
25	JMC- 38		2-(2- Бензо[b]фурил)- 6,7- метилендиокси- хинолин-4-он R и R5 = H W = бензо[b]- фуран-2-ил R6 и R7 = метилендиокси
30			
35			
40			

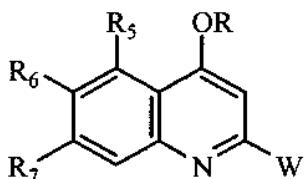
5 JMC-40		2-(2-Нафталинил)-6,7- метилендиокси- хинолин-4-он	R и R5 = H W = нафта-1-ил R6 и R7 = метилендиокси
10 JMC-41		2-(4-Хинолинил)- 6,7- метилендиокси- хинолин-4-он	R и R5 = H W = хинолин-4-ил R6 и R7 = метилендиокси
15 JMC-42		2-(3-Хинолинил)- 6,7- метилендиокси- хинолин-4-он	R и R5 = H W = хинолин-3-ил R6 и R7 = метилендиокси
20 JMC-43		2-(2-Хинолинил)- 6,7- метилендиокси- хинолин-4-он	R и R5 = H W = хинолин-2-ил R6 и R7 = метилендиокси
25 JMC-44		2-(5-Хинолинил)- 6,7- метилендиокси- хинолин-4-он	R = H W = хинолин-5-ил R5 = водород R6 и R7 = метилендиокси
30 JMC-45		2-(1-Антраценил)- 6,7- метилендиокси- хинолин-4-он	R = H W = антрацен-1-ил R5 = водород R6 и R7 = метилендиокси

Изложенное выше описание типичных воплощений изобретения приведено только в целях иллюстрации и раскрытия, и подразумевается, что данное изобретение не исчерпывается или не ограничивается этими точно определенными описанными формами. Данные воплощения и примеры были выбраны и описаны с целью разъяснения принципов изобретения и их практического применения, так чтобы дать возможность другим специалистам в данной области применить изобретение и различные воплощения вместе с различными модификациями, которые подходят для конкретного рассматриваемого применения. Соответственно, объем настоящего изобретения скорее

определен прилагаемой формулой изобретения, чем изложенным выше описанием и типичными воплощениями, описанными в нем.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

(i) где:

R представляет собой водород, PO(OH)₂, P(=O)(O-(C₁-C₆)алкиленфенил))₂ или P(=O)(OM)₂;

W представляет собой 2-галогенофенил, 3-галогенофенил или 4-галогенофенил;

R₅ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, гидроксил или OR₈;

R₆ представляет собой гидроксил или (C₁-C₆)алкокси;

R₇ представляет собой водород, гидроксил или O-(C₁-C₆)алкиленфенил;

R₈ представляет собой PO(OH)₂, P(=O)(O-(C₁-C₆)алкиленфенил))₂ или P(=O)(OM)₂,

и

M представляет собой моновалентный ион металла;

(ii) или где:

R представляет собой водород, PO(OH)₂, P(=O)(O-(C₁-C₆)алкиленфенил))₂ или P(=O)(OM)₂;

W представляет собой 2-галогенофенил, 3-галогенофенил или 4-галогенофенил;

R₅ представляет собой водород, (C₁-C₆)алкокси, гидроксил или OR₈;

R₆ представляет собой (C₁-C₆)алкокси;

R₇ представляет собой гидроксил или O-(C₁-C₆)алкиленфенил;

R₈ представляет собой PO(OH)₂, P(=O)(O-(C₁-C₆)алкиленфенил))₂ или P(=O)(OM)₂,

и M представляет собой моновалентный ион металла.

2. Соединение по п. 1,

(i) где:

R представляет собой водород, PO(OH)₂, P(=O)(O-бензил))₂ или P(=O)(OM)₂;

W представляет собой 2-фторфенил, 3-фторфенил или 4-фторфенил;

R₅ представляет собой метокси, гидроксил или OR₈;

R₆ представляет собой метокси;

R₇ представляет собой водород, гидроксил или O-бензил;

R₈ представляет собой PO(OH)₂, P(=O)(O-бензил))₂ или P(=O)(OM)₂, и

M представляет собой ион натрия;

(ii) или где:

R представляет собой водород, PO(OH)₂, P(=O)(O-бензил))₂ или P(=O)(OM)₂;

W представляет собой 2-фторфенил, 3-фторфенил или 4-фторфенил;

R₅ представляет собой водород, метокси, гидроксил или OR₈;

R_6 представляет собой метокси;

R_7 представляет собой гидроксил или О-бензил;

R_8 представляет собой $PO(OH)_2$, $P(=O)(O\text{-бензил})_2$ или $P(=O)(OM)_2$, и

M представляет собой ион натрия.

3. Соединение по п. 2, выбранное из группы, включающей:

2-(2-фторфенил)-5,6-диметоксихинолин-4-он,

2-(3-фторфенил)-5,6-диметоксихинолин-4-он,

2-(4-фторфенил)-5,6-диметоксихинолин-4-он,

7-бензилокси-2-(2-фторфенил)-6-метоксихинолин-4-он,

7-бензилокси-2-(3-фторфенил)-6-метоксихинолин-4-он,

7-бензилокси-2-(4-фторфенил)-6-метоксихинолин-4-он,

2-(2-фторфенил)-5-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он,

2-(3-фторфенил)-5-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он,

2-(4-фторфенил)-5-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он,

2-(2-фторфенил)-5,6-дигидроксихинолин-4-он,

2-(3-фторфенил)-5,6-дигидроксихинолин-4-он,

2-(4-фторфенил)-5,6-дигидроксихинолин-4-он,

2-(2-фторфенил)-7-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он,

2-(3-фторфенил)-7-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он,

2-(4-фторфенил)-7-гидрокси-6-метоксихинолин-4-он,

2-(3-фторфенил)-6-метоксихинолин-4,5-диил-бис(дibenзилфосфат),

2-(3-фторфенил)-6-метоксихинолин-4,5-диил-бис(дигидрофосфат),

2-(3-фторфенил)-6-метоксихинолин-4,5-диил-бис(динатрийфосфат),

дibenзил-2-(3-фторфенил)-6-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-5-ил-фосфат,

2-(3-фторфенил)-6-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-5-ил-дигидрофосфат

или

2-(3-фторфенил)-6-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-5-ил-фосфат натрия.

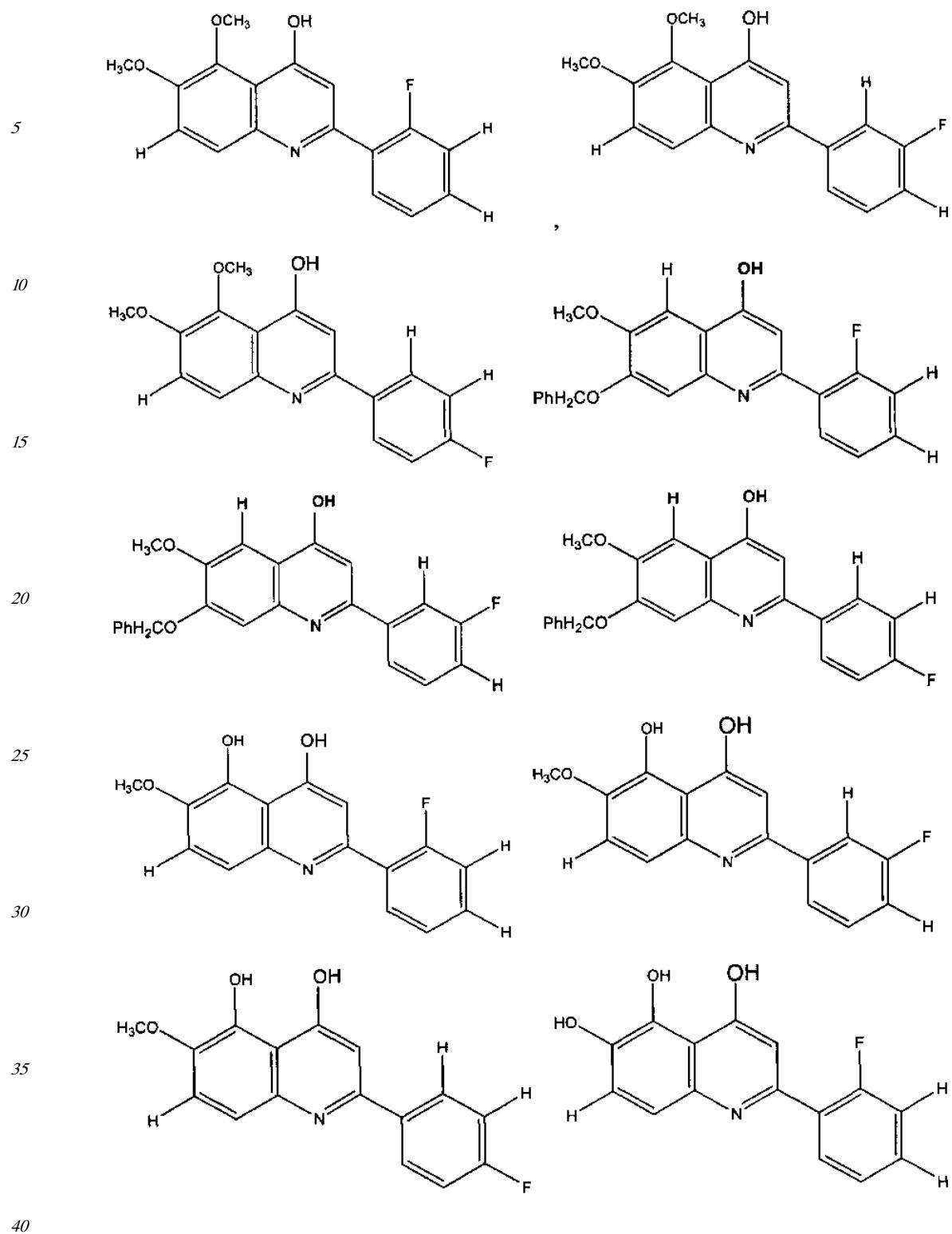
4. Соединение по п. 2, выбранное из группы, включающей:

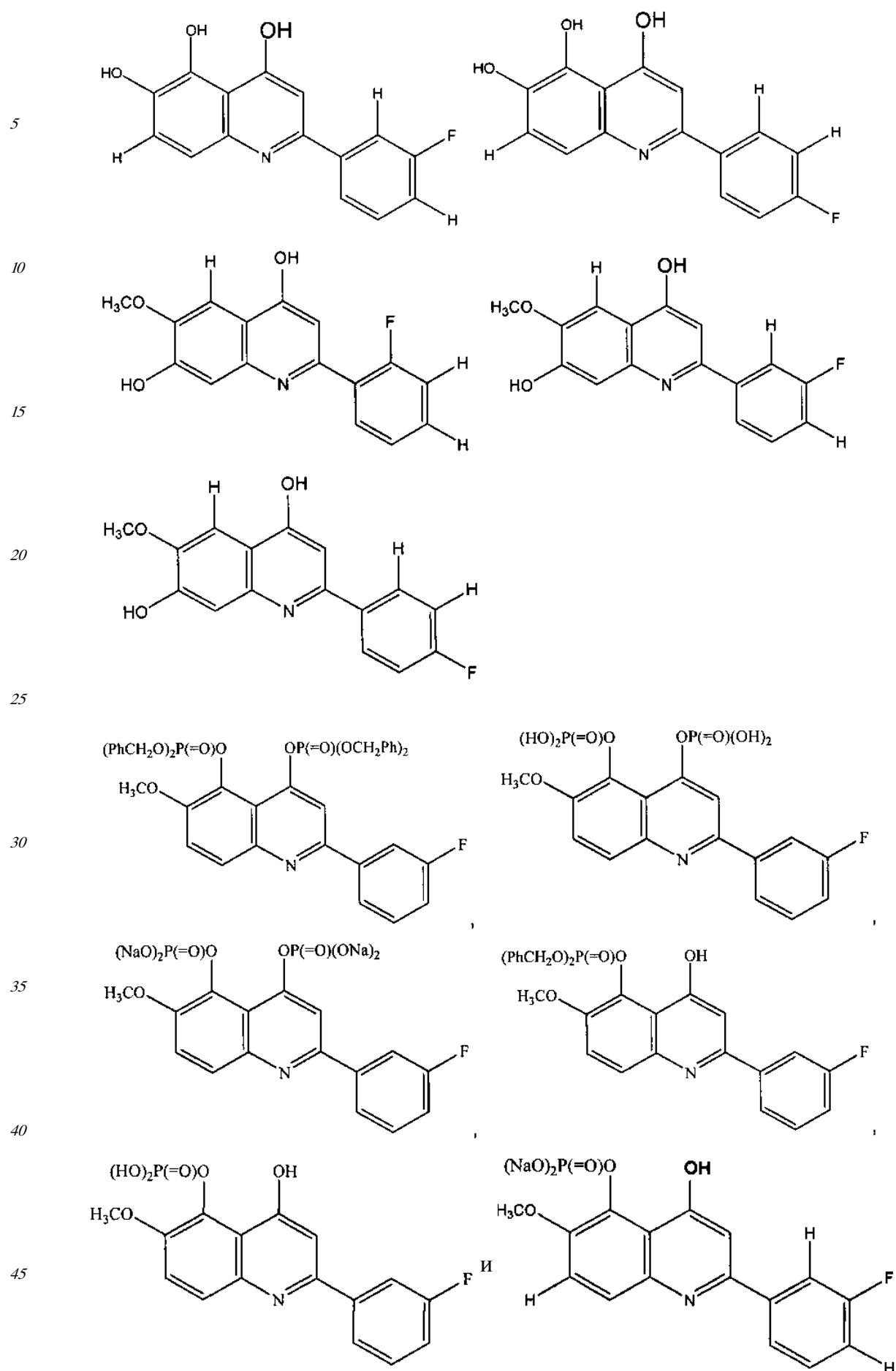
30

35

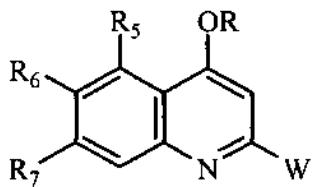
40

45





5. Соединение формулы I:

**Формула I**

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

10 R представляет собой водород;

W представляет собой бензо[d]-[1,3]диоксол-4-ил, 2,3-ди(C_1-C_6)-алкоксифенил, 2,5-ди(C_1-C_6)-алкоксифенил, 2-(C_1-C_6)-алкоксифенил, 4-(C_1-C_6)-алкоксифенил, 2-гидроксифенил, 3-гидроксифенил, 4-гидроксифенил, 4-гидрокси-3-(C_1-C_6)-алкоксифенил, 15 5-гидрокси-2-(C_1-C_6)-алкоксифенил, 3-(O-ди(C_1-C_6)-алкиленфенил))фенил, 3-(O-дигидрофосфат)фенил или 2,5-дигидроксифенил;

R_5 представляет собой водород;

R_6 представляет собой N,N-ди(C_1-C_6)-алкиламино или N-морфолино, N-пирролидино;

20 R_7 представляет собой водород.

6. Соединение по п. 5, где:

R представляет собой водород;

W представляет собой бензо[d]-[1,3]диоксол-4-ил, 2,3-диметоксифенил, 2,5-диметоксифенил, 2-метоксифенил, 4-метоксифенил, 2-гидроксифенил, 3-гидроксифенил, 25 4-гидроксифенил, 4-гидрокси-3-метоксифенил, 5-гидрокси-2-метоксифенил, 3-(O-дibenзилфосфат)фенил, 3-(O-дигидрофосфат)фенил или 2,5-дигидроксифенил;

R_5 представляет собой водород;

R_6 представляет собой гидроксил, N,N-диметиламино, N-морфолино или N-пирролидино; и

30 R_7 представляет собой водород.

7. Соединение по п. 6, выбранное из группы, включающей:

2-(бензо[d]-[1,3]диоксол-1-ил)-6-морфолинохинолин-4-он,

2-(бензо[d]-[1,3]диоксол-4-ил)-6-пирролидинохинолин-4-он,

2-(2,3-диметоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он,

35 2-(2,3-диметоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он,

2-(2,5-диметоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он,

2-(2,5-диметоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он,

2-(2-метоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он,

40 2-(2метоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он,

2-(4-метоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он,

2-(4-метоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он,

2-(2-гидроксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он,

2-(2-гидроксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он,

45 2-(2-гидроксифенил)-6-диметиламинохинолин-4-он,

2-(3-гидроксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он,

2-(3-гидроксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он,

2-(3-гидроксифенил)-6-диметиламинохинолин-4-он,

2-(4-гидроксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он,

2-(4-гидроксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он,
2-(4-гидроксифенил)-6-диметиламинохинолин-4-он,
2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он,
2-(5-гидрокси-2-метоксифенил)-6-морфолинохинолин-4-он,
5 2-(5-гидрокси-2-метоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он,
2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-6-пирролидинохинолин-4-он,
2-(2,5-дигидрокси-фенил)-6-морфолинохинолин-4-он,
2-(2,5-дигидрокси-фенил)-6-пирролидинохинолин-4-он,
дибензил-3-(4-оксо-6-(пирролидин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-2-ил)фенил-fosfat и
10 3-(4-оксо-6-(пирролидин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-2-ил)фенил-дигидрофосфат.
8. Соединение по п. 6, выбранное из группы, включающей:

15

20

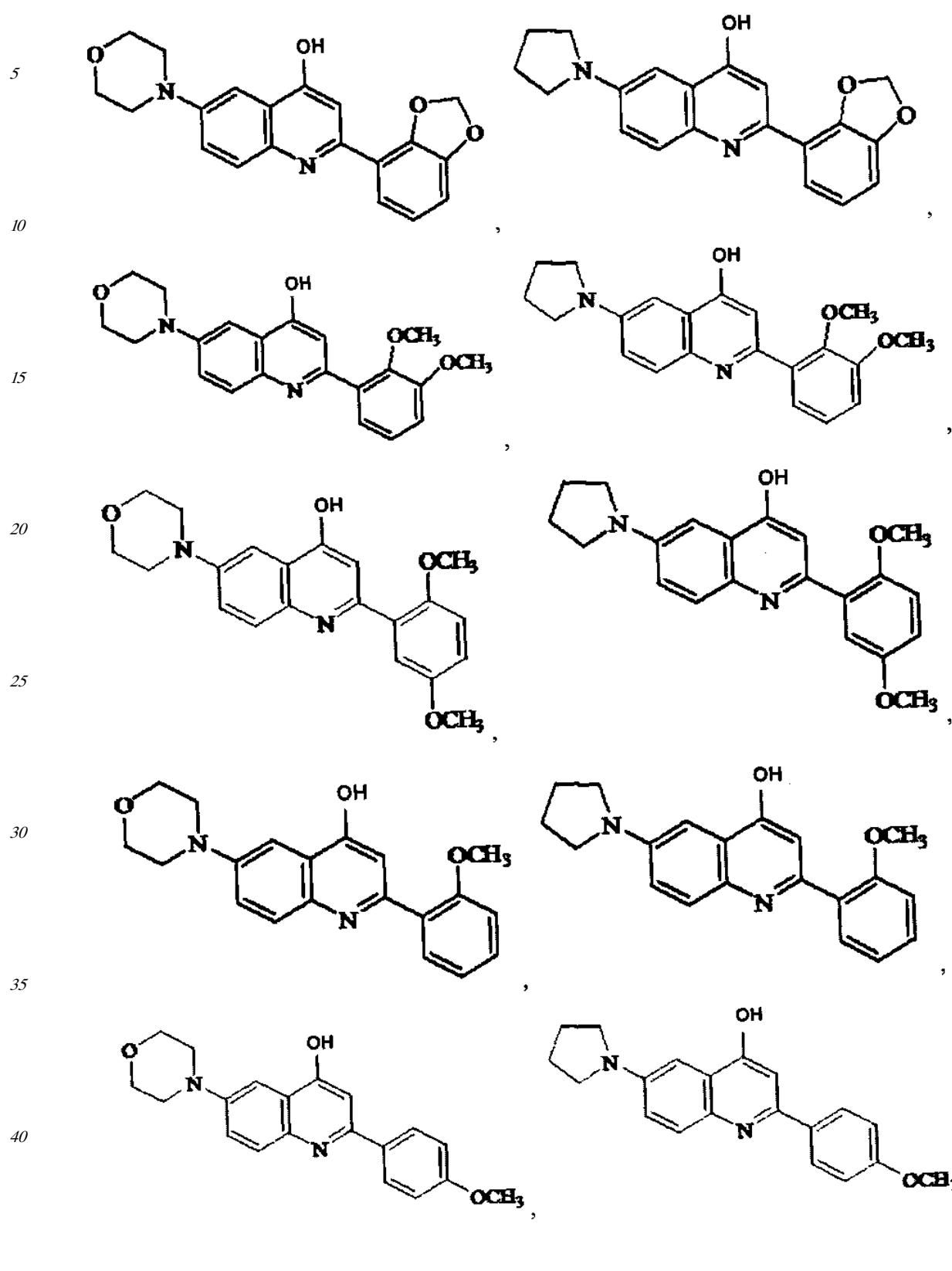
25

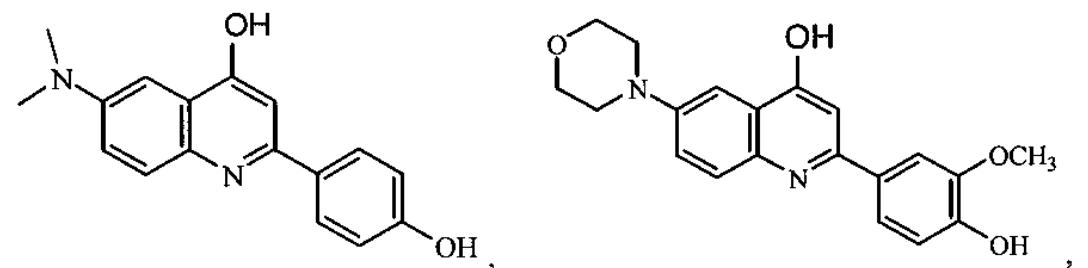
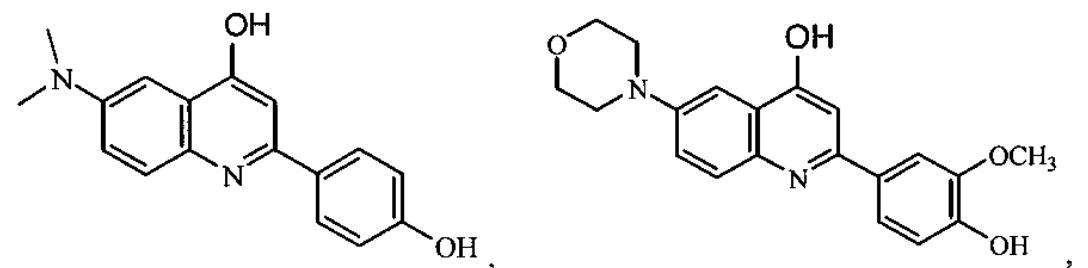
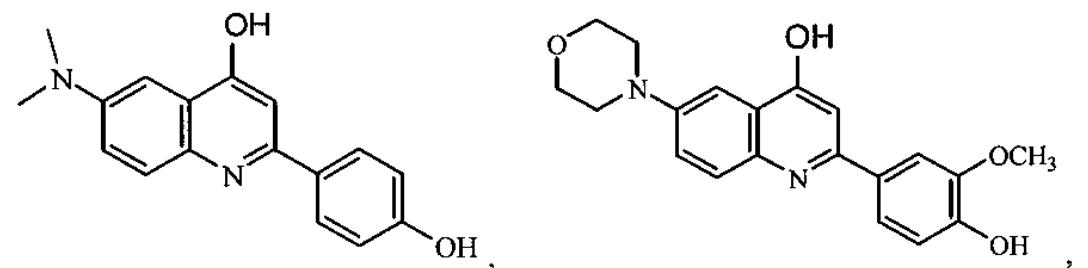
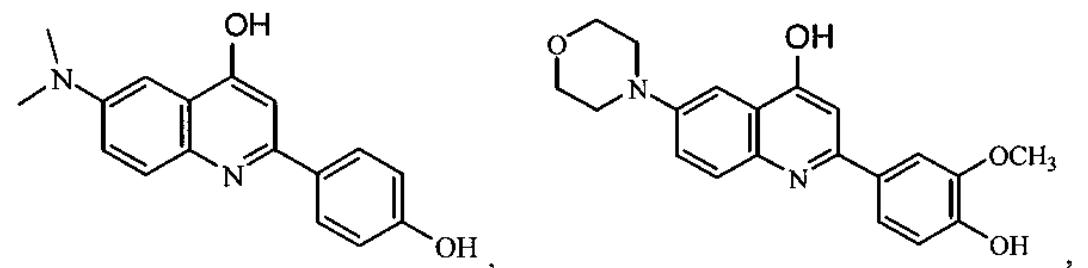
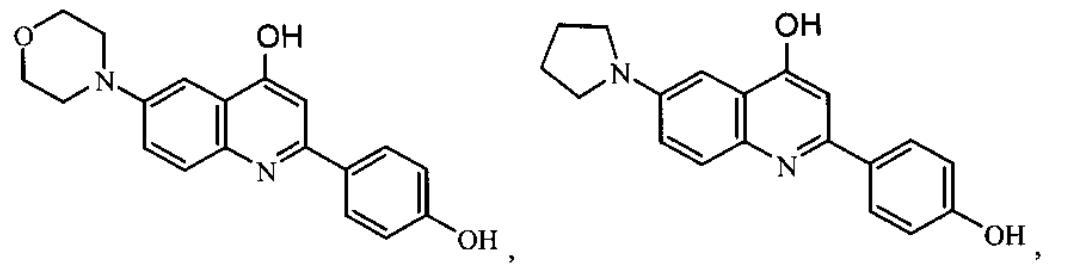
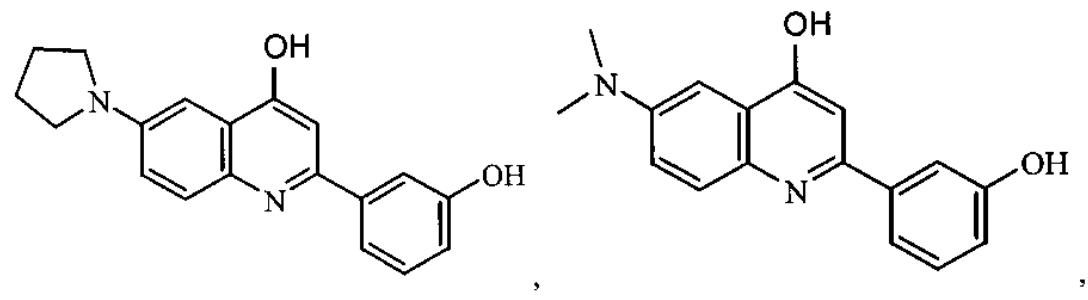
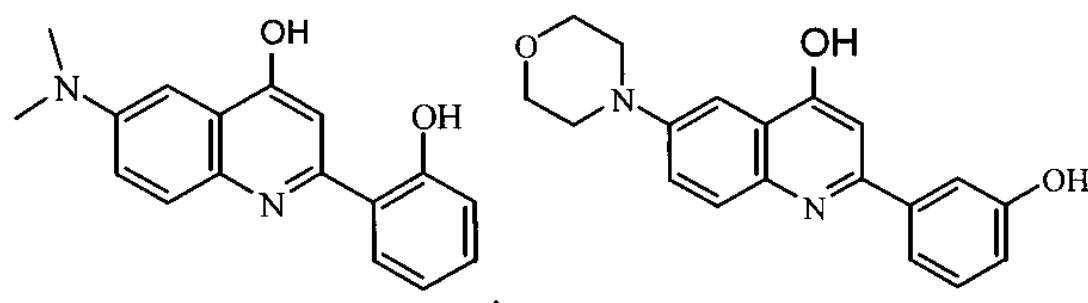
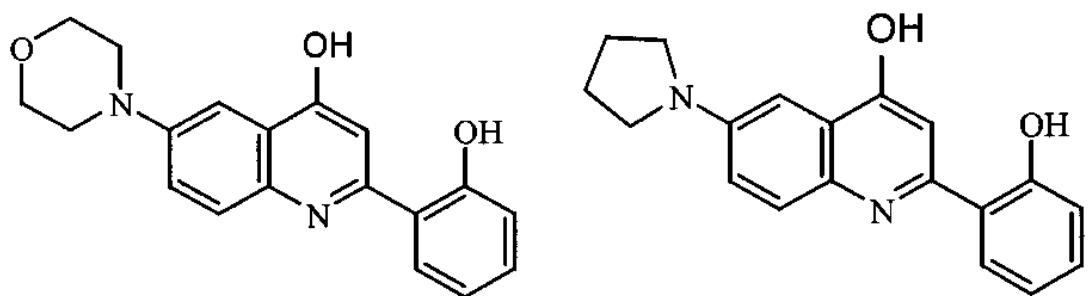
30

35

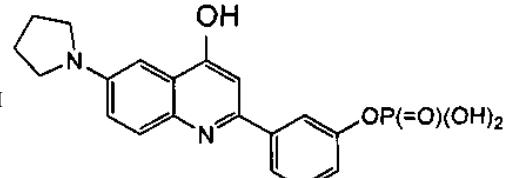
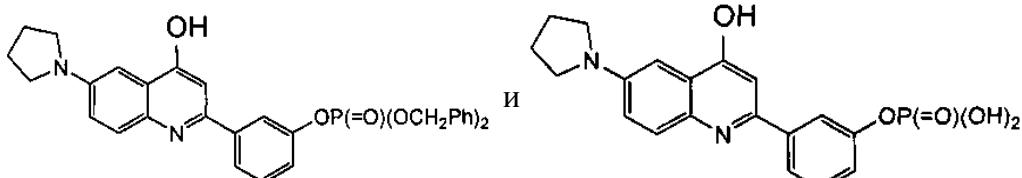
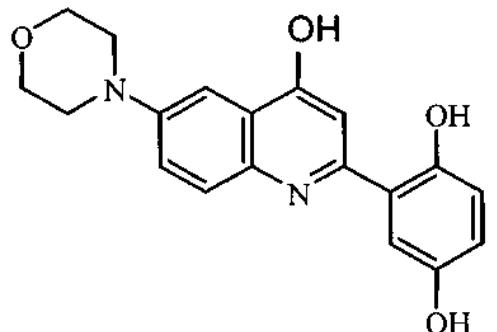
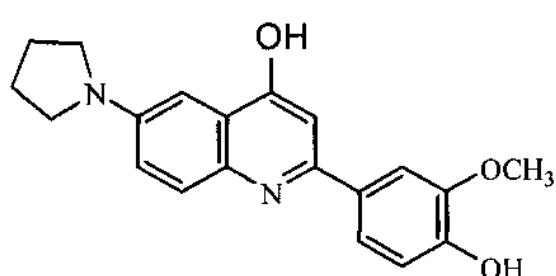
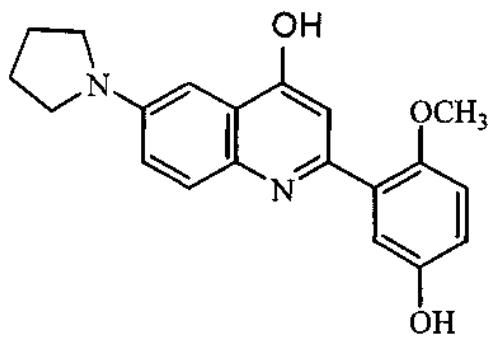
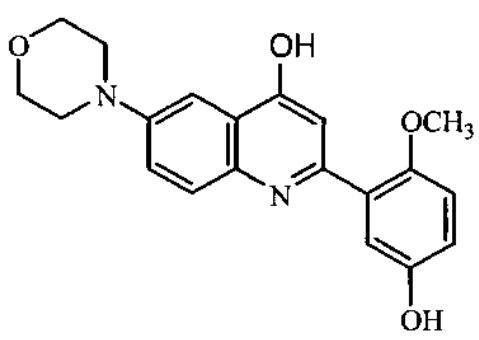
40

45

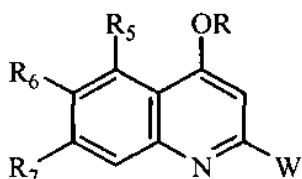




45



9. Соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R представляет собой водород;

W представляет собой 2-галогенофенил, 3-галогенофенилили 4-галогенофенил;

R₅ и R₆ представляют собой (C₁-C₆)алкилендиокси и R₇ представляет собой водород.

10. Соединение по п. 9,

где:

R представляет собой водород;

W представляет собой 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил;

R₅ и R₆ представляют собой метилендиокси и R₇ представляет собой водород.

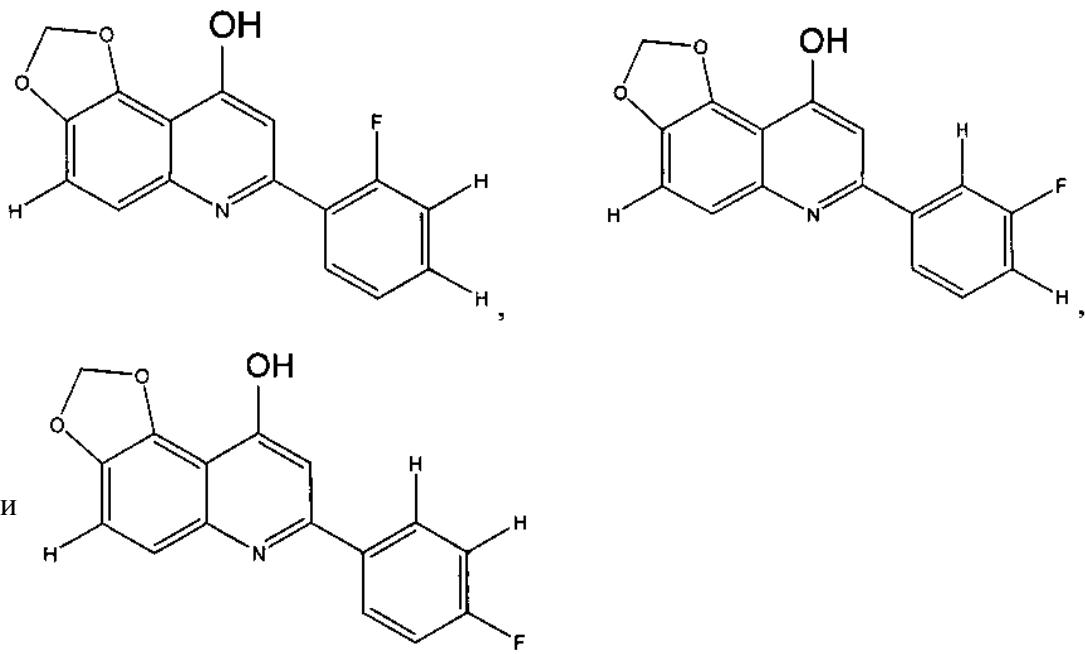
11. Соединение по п. 10, выбранное из группы, включающей:

2-(2-фторфенил)-5,6-метилендиоксихинолин-4-он,

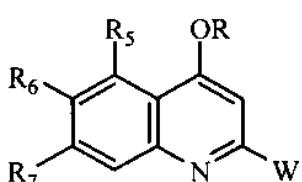
2-(3-фторфенил)-5,6-метилендиоксихинолин-4-он и

2-(4-фторфенил)-5,6-метилендиоксихинолин-4-он.

12. Соединение по п. 10, выбранное из группы, включающей:



13. Соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R представляет собой водород, P(=O)(OH)₂ или P(=O)(O-(C₁-C₆)алкиленфенил)₂;

30 W представляет собой 3-([бис-[(C₁-C₆)алкиленфенил]окси]-фосфорил)окси-5-(C₁-C₆)алкоксифенил, 3-(дигидро)фосфат-5-(C₁-C₆)алкоксифенил или 3-гидрокси-5-метоксифенил; и

R₆ и R₇ представляют собой (C₁-C₆)алкилендиокси и R₅ представляет собой водород.

35 14. Соединение по п. 13,

где:

R представляет собой водород, P(=O)(OH)₂ или P(=O)(O-бензил)₂,

W представляет собой 3-([бис-[(бензил)окси]]фосфорил)окси-5-метоксифенил, 3-(дигидро)фосфат-5-метоксифенил или 3-гидрокси-5-метоксифенил; и

40 R₆ и R₇ представляют собой метилендиокси и R₅ представляет собой водород.

15. Соединение по п. 13, выбранное из группы, включающей:

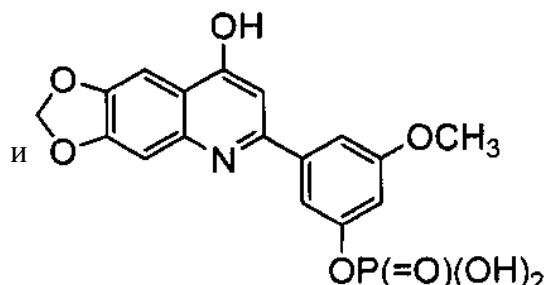
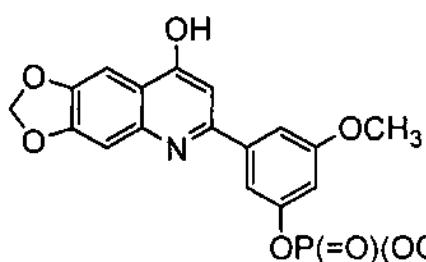
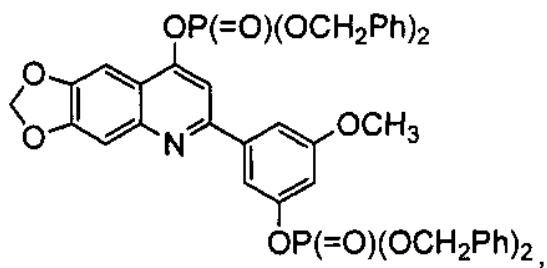
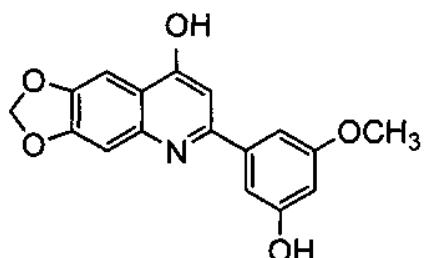
2-(3-гидрокси-5-метоксифенил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он,

дibenзил-2-(3-([бис-[(бензил)окси]]фосфорил)окси-5-метоксифенил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-ил-фосфат,

45 2-(3-([бис-[(бензил)окси]]фосфорил)окси-5-метоксифенил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он и

2-(3-(дигидро)фосфат-5-метоксифенил)-6,7-метилендиоксихинолин-4-он.

16. Соединение по п. 13, выбранное из группы, включающей:



17. Применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-16 для лечения рака за счет индукции цитотоксичности в отношении раковой клетки у субъекта, нуждающегося в этом, где рак представляет собой рак легкого, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак печени, рак предстательной железы, рак яичников, лейкоз, лимфому, рак поджелудочной железы, рак кожи, опухоль головного мозга, рак почки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак желудка, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак эндометрия, рак щитовидной железы, рак кости или саркому мягких тканей.

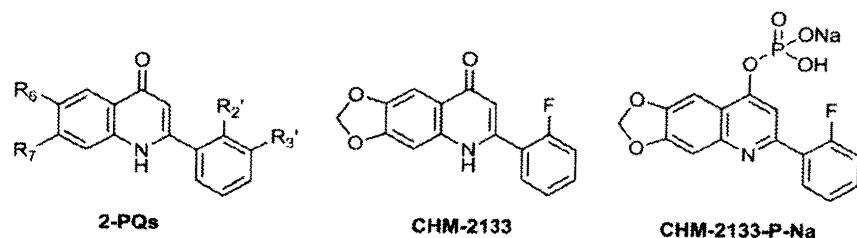
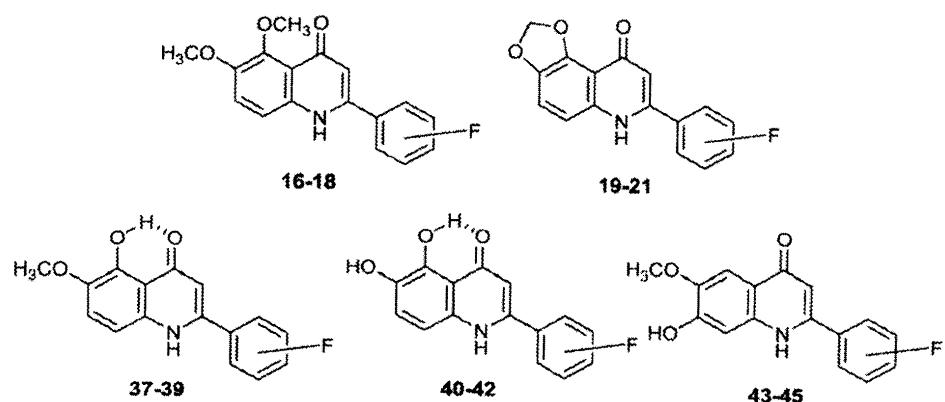
25

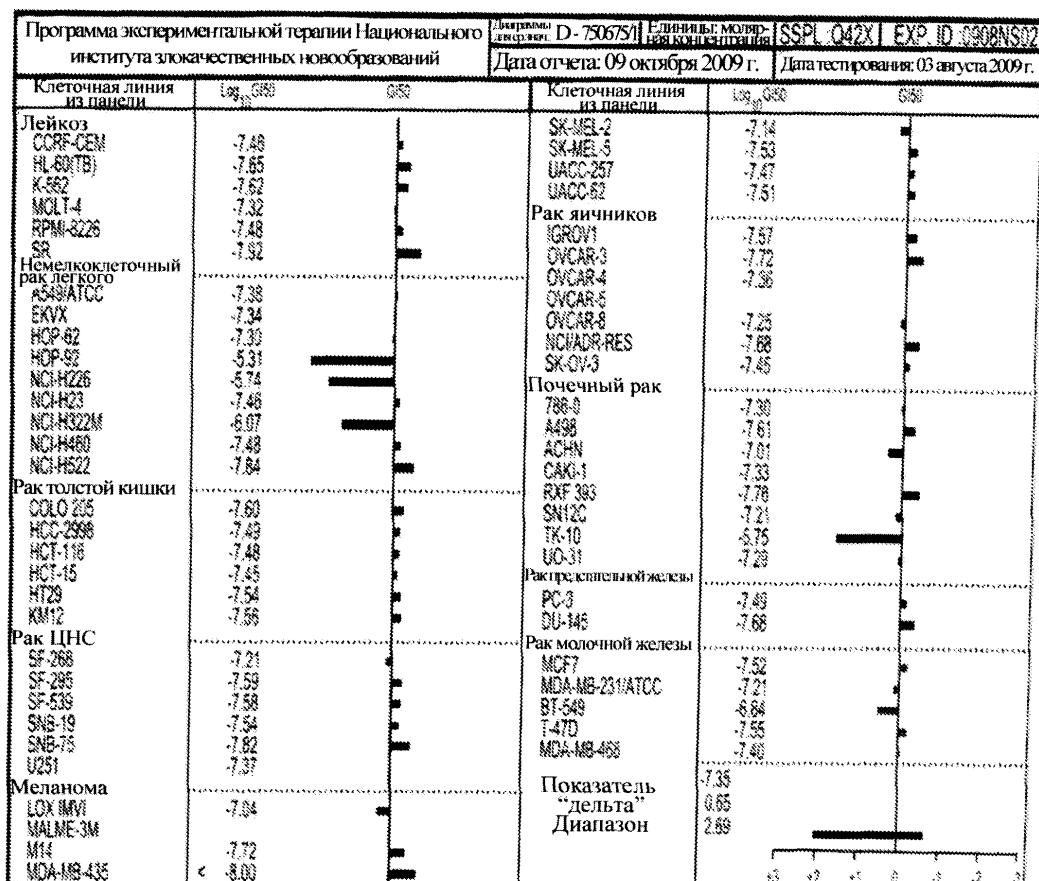
30

35

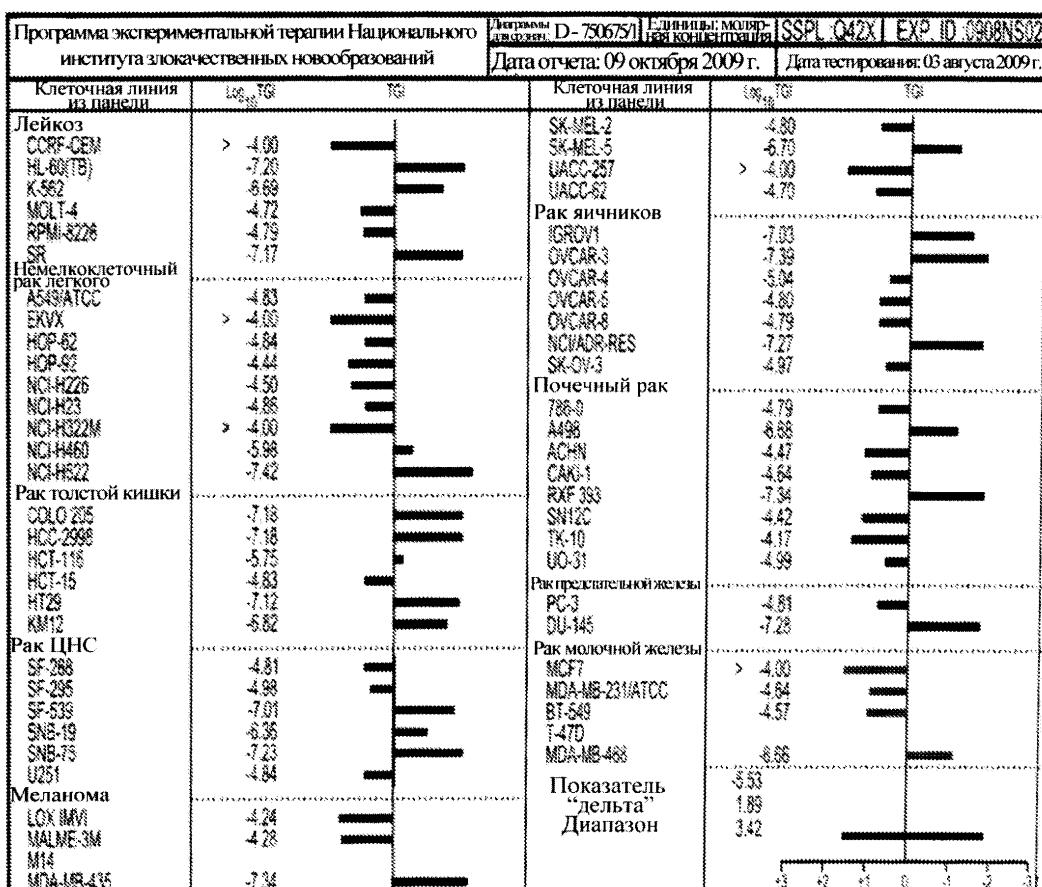
40

45

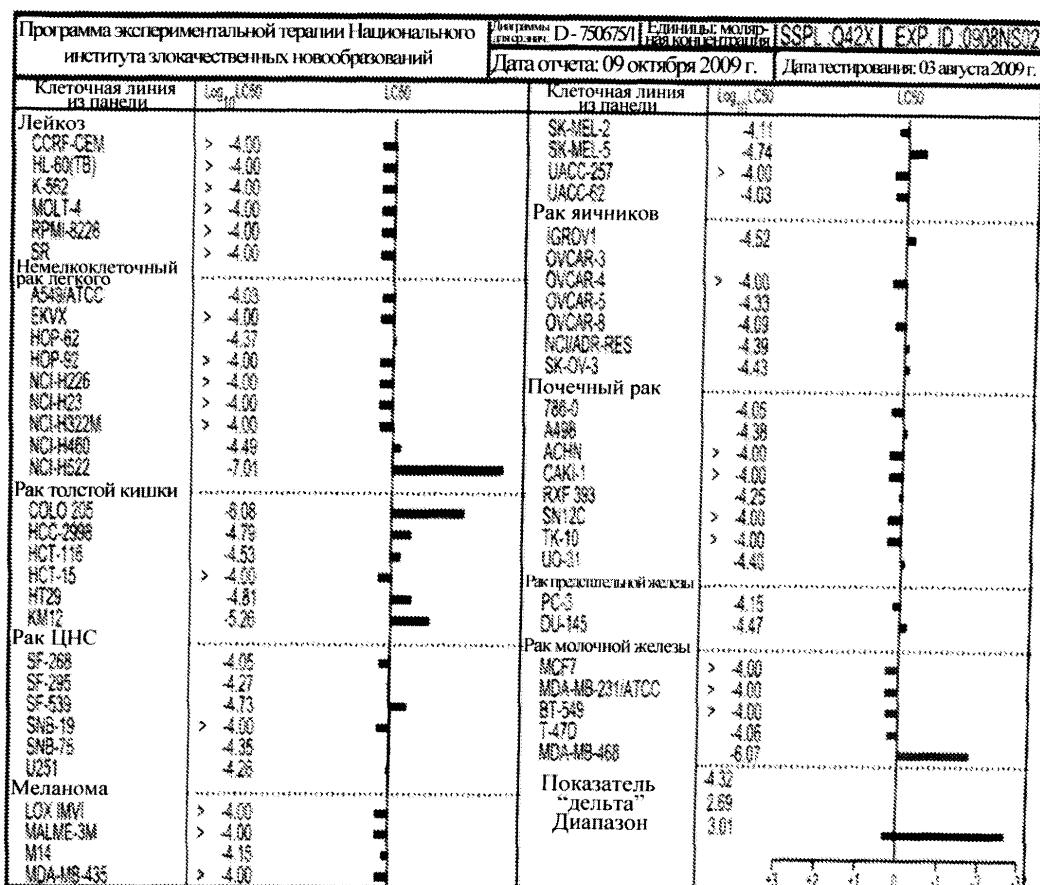
I*ФИГ. 1**ФИГ. 2*



ФИГ. 3А

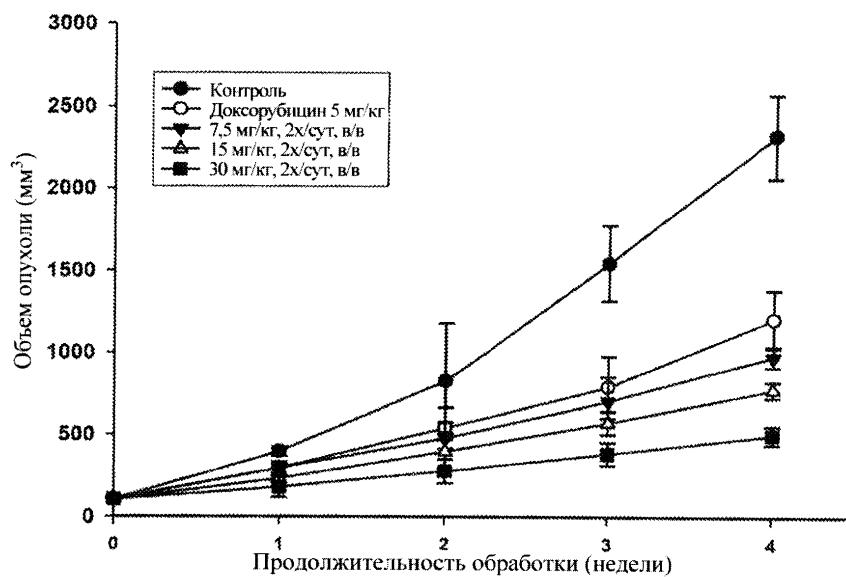


ФИГ. 3В

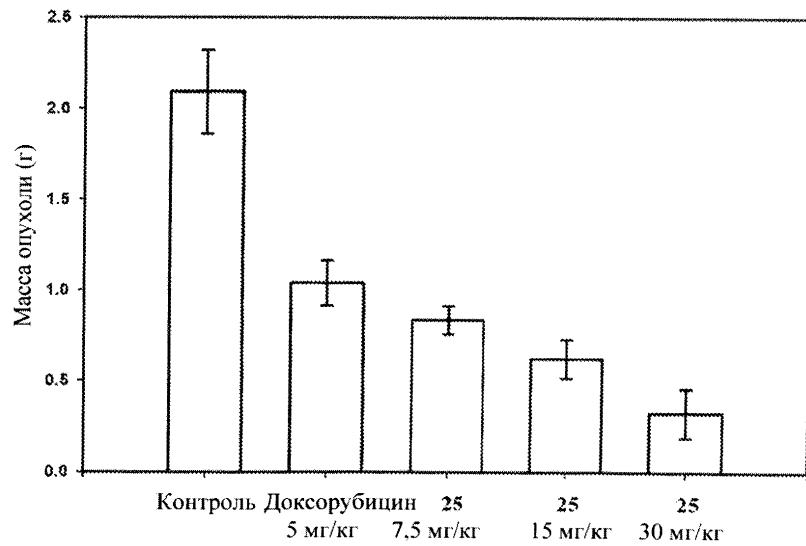


ФИГ. 3С

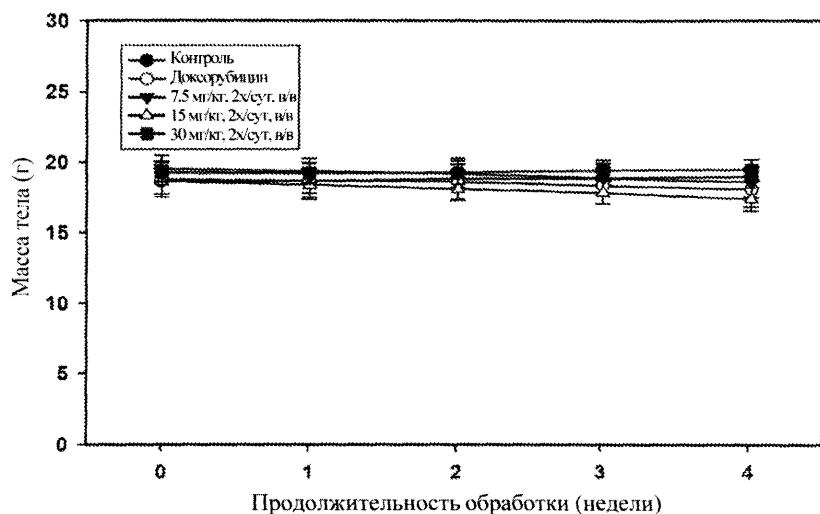
5



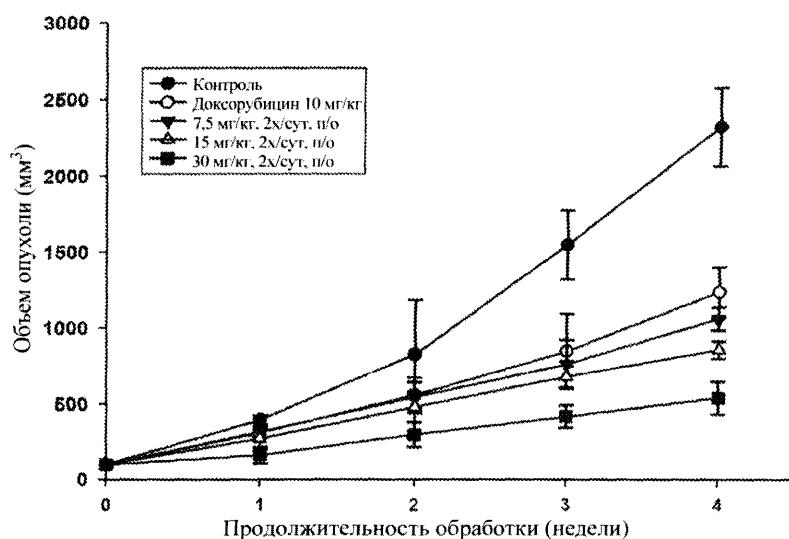
ФИГ. 4А



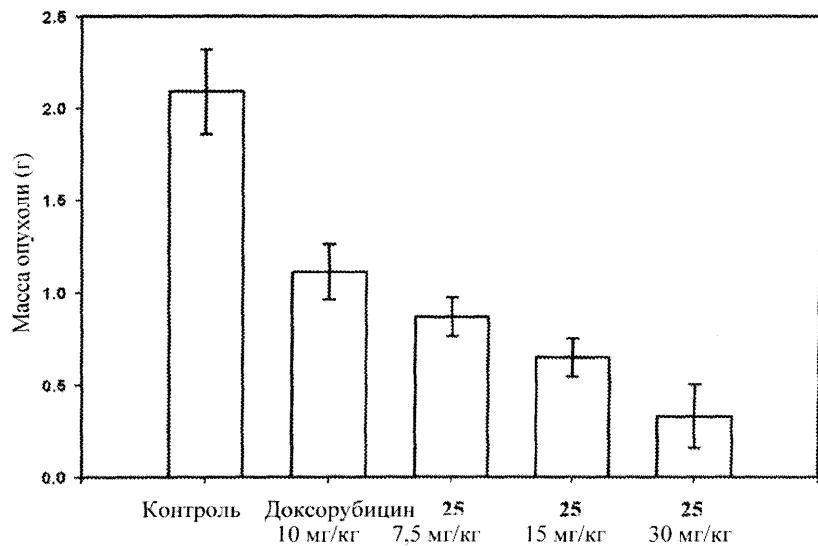
ФИГ. 4В



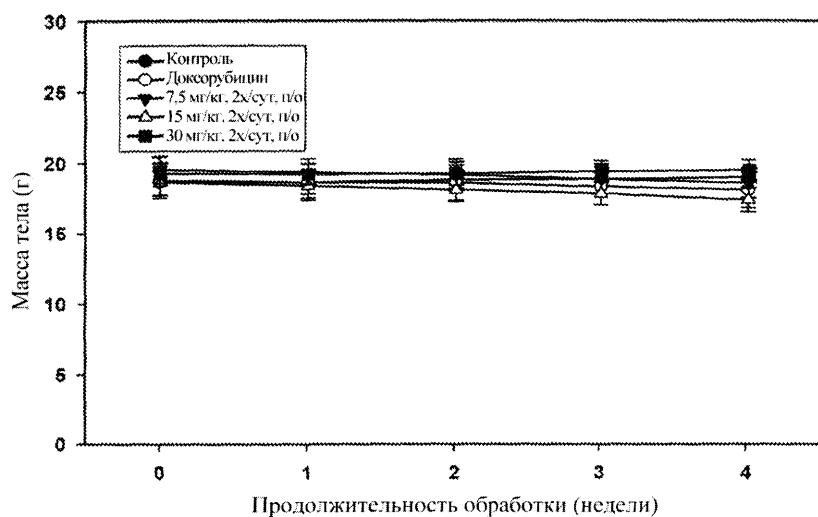
ФИГ. 4С



ФИГ. 4Д

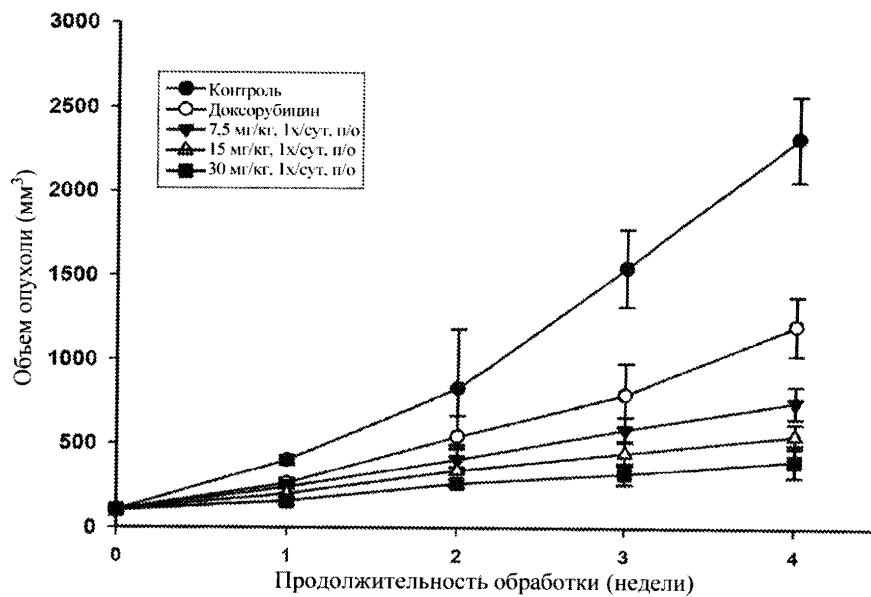


ФИГ. 4Е

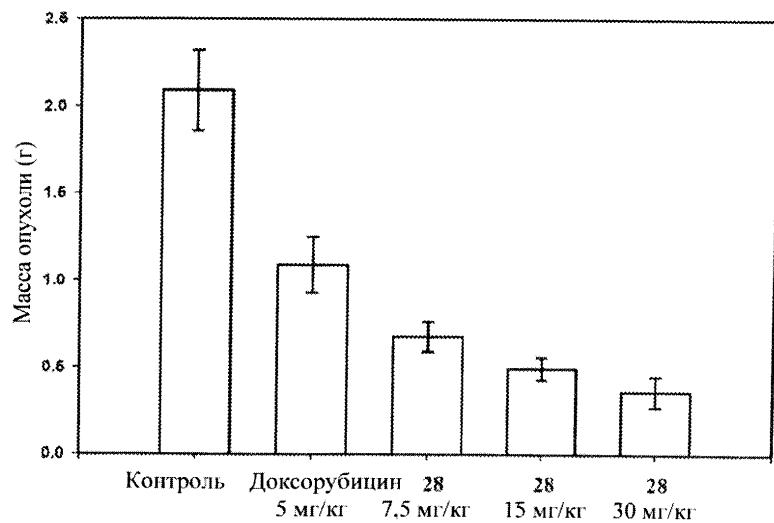


ФИГ. 4F

8

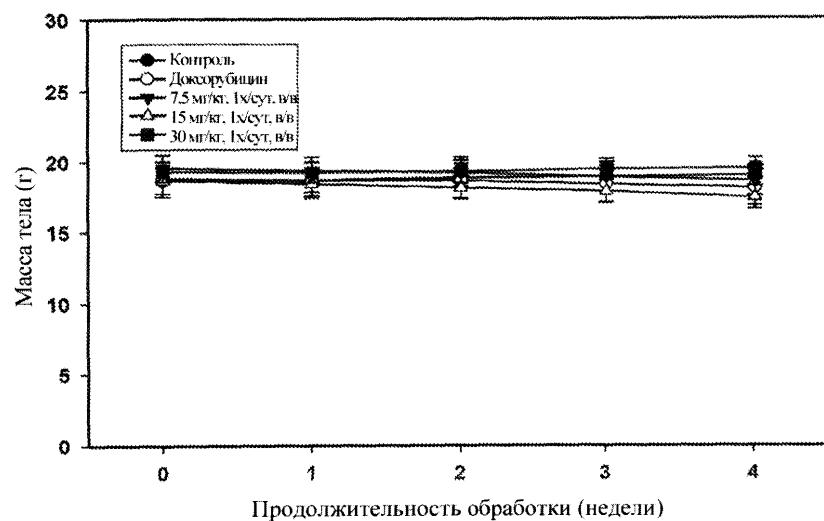


ФИГ. 5А

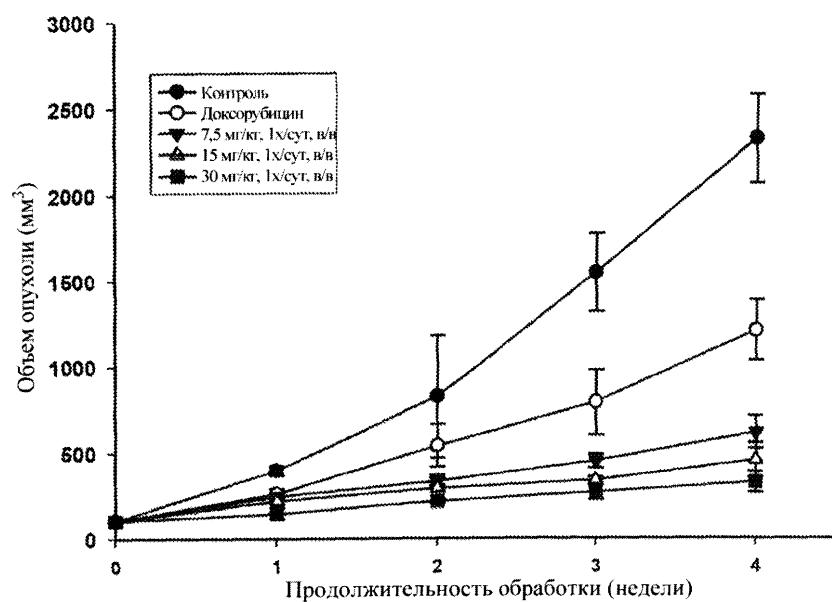


ФИГ. 5Б

9

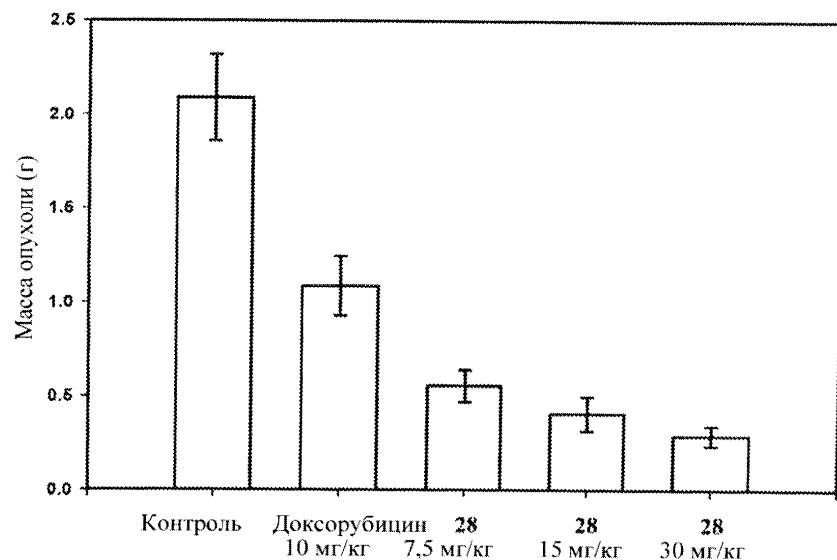


ФИГ. 5С

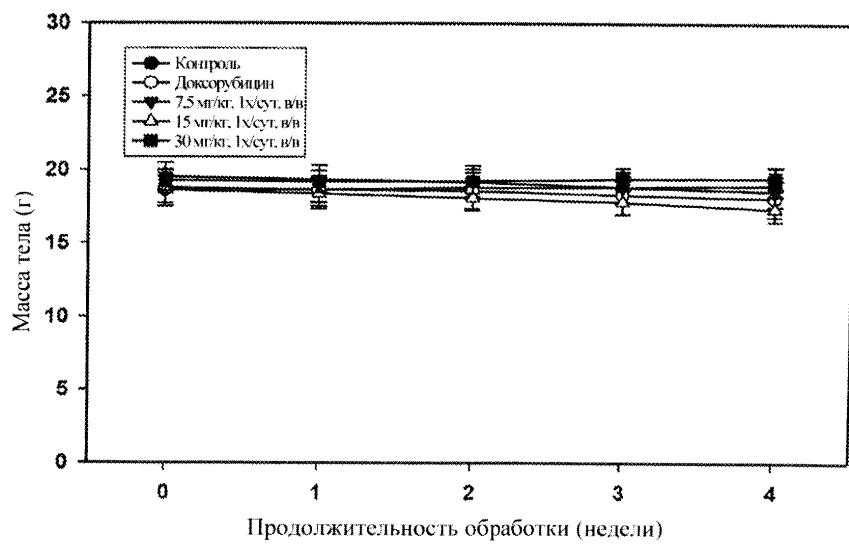


ФИГ. 5Д

10

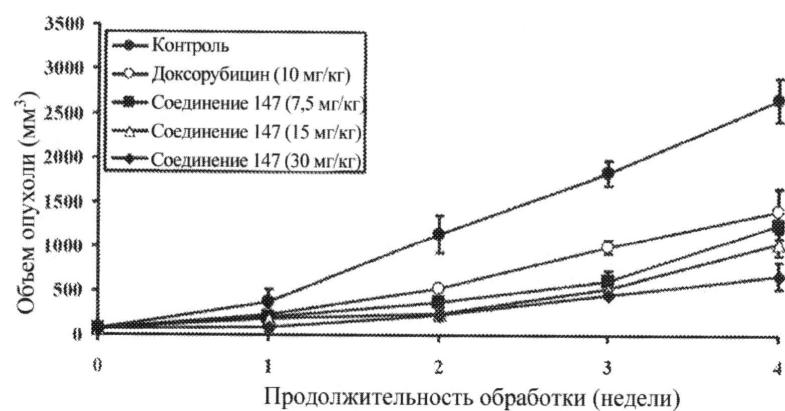


ФИГ. 5Е

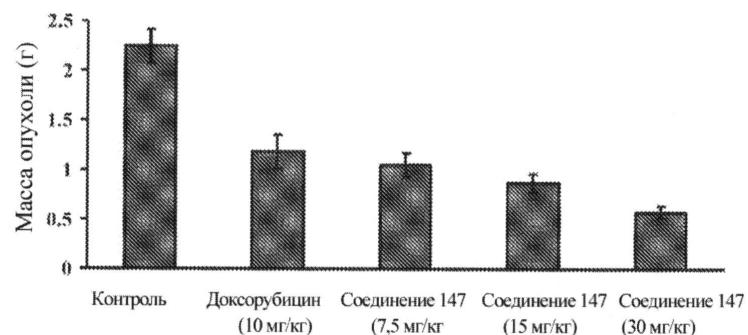


ФИГ. 5F

II



ФИГ. 6А

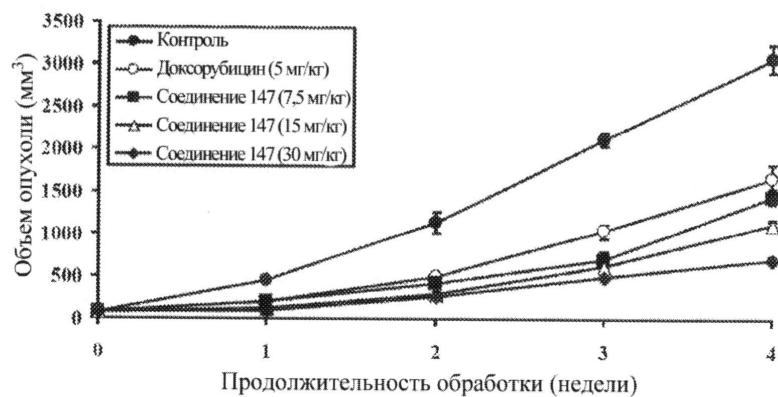


ФИГ. 6В

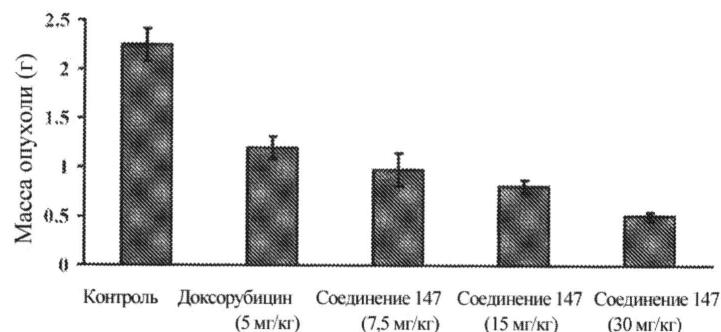


ФИГ. 6С

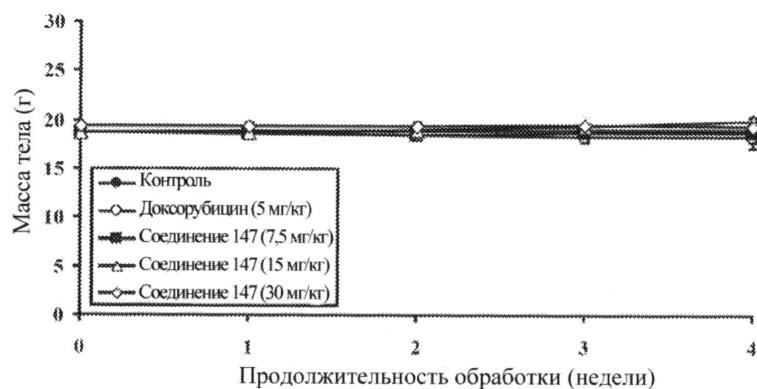
12



ФИГ. 7А



ФИГ. 7Б



ФИГ. 7С