



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 202 551** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 401/12, 413/12, 215/54,**
A 61 K 31/47, A 61 P 35/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

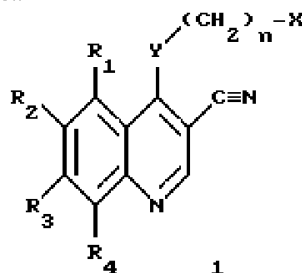
(21), (22) Заявка: 99123060/04, 02.04.1998
(24) Дата начала действия патента: 02.04.1998
(30) Приоритет: 03.04.1997 US 08/826,604
(43) Дата публикации заявки: 20.10.2001
(46) Дата публикации: 20.04.2003
(56) Ссылки: PRICE C.C., BOEKELHEIDE V., "A SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 4-AMINOQUINOLINES", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1946, vol.68, no.6, pp.1246-1250. WO 9714681 A1, 24.04.1997. REWCASTLE G.W., "TYROSINE KINASE INHIBITORS...", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1995, vol.38, no.18, pp.3482-3487. GASIT A., "TYRPHOSTINS...", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1996, vol.39, no.11, pp.2170-2177. WO 9609294 A1, 28.03.1996. RU 94045251 A1, 20.07.1996.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 03.11.1999
(86) Заявка РСТ: US 98/06480 (02.04.1998)
(87) Публикация РСТ: WO 98/43960 (08.10.1998)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г. Лебедевой, рег.№ 0112

(71) Заявитель:
АМЕРИКАН ЦИАНАМИД КОМПАНИ (US)
(72) Изобретатель: ВИСШЕР Аллан (US), ДЖОНСОН Бернард Дин (US), РЕЙЧ Марвин Фред (US), ФЛОЙД Миддлтон Браунер мл. (US), КИТЧЕН Дуглас Б. (US), ТСОУ Хвей-Пу (US)
(73) Патентообладатель:
АМЕРИКАН ЦИАНАМИД КОМПАНИ (US)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ 3-ЦИАНОХИНОЛИНЫ**

(57) Изобретение относится к замещенным 3-цианохинолинам формулы (1), где R₁, R₂, R₃, R₄, Y и X, такие как определено в формуле изобретения. Также описаны способы получения этих соединений, способы лечения и ингибирования с использованием этих соединений и фармацевтическая композиция на их основе. Изобретение может быть использовано в медицине для лечения заболеваний, которые являются результатом нарушения регуляции некоторых рецепторных

протеинтирозинкиназ. 14 с. и 33 з.п.ф-лы, 14 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 202 551** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 401/12, 413/12,**
215/54, A 61 K 31/47, A 61 P 35/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

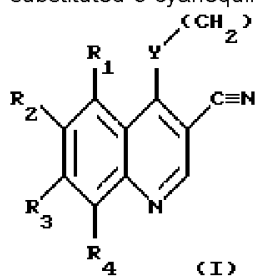
(21), (22) Application: 99123060/04 , 02.04.1998
(24) Effective date for property rights: 02.04.1998
(30) Priority: 03.04.1997 US 08/826,604
(43) Application published: 20.10.2001
(46) Date of publication: 20.04.2003
(85) Commencement of national phase: 03.11.1999
(86) PCT application:
US 98/06480 (02.04.1998)
(87) PCT publication:
WO 98/43960 (08.10.1998)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. N.G. Lebedevoj, reg.№ 0112

(71) Applicant:
AMERIKAN TsIANAMID KOMPANI (US)
(72) Inventor: VISSNER Allan (US),
DZhONSON Bernard Din (US), REJCh Marvin Fred
(US), FLOJD Middleton Brauner ml. (US), KITChEN
Douglas B. (US), TSOU Khvej-Ru (US)
(73) Proprietor:
AMERIKAN TsIANAMID KOMPANI (US)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **SUBSTITUTED 3-CYANOQUINOLINES**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, biochemistry,
pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to
substituted 3-cyanoquinolines of the formula (1)
where R_1 , R_2 ,

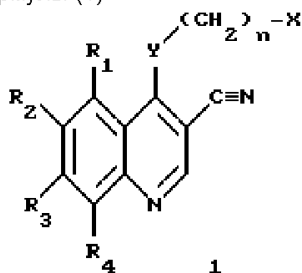


R_3 , R_4 , X and Y are given in the invention
claim. Invention describes also methods of
synthesis of these compounds, methods of
treatment and inhibition using these
compounds and pharmaceutical composition
based on thereof. Invention can be used in
medicine for treatment of diseases that are
result of disturbance of regulation of some
receptor protein tyrosine kinases. EFFECT:
improved method of synthesis and treatment,
valuable medicinal properties of compounds.
47 cl, 14 tbl _

Текст описания в факсимильном виде (см. чертежи) Т Т Т Тр

Формула изобретения:

1. Замещенные 3-цианохинолины формулы (1)



в которой X представляет циклоалкил из 3-7 атомов углерода или представляет кольцо пиридинила или фенила; причем кольцо пиридинила или фенила может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенным заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила из 1-6 атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов углерода, азида, гидроксиалкила из 1-6 атомов углерода, галогенметила, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, гидрокси, трифторметила, циано, нитро, карбокси, карбоалкила из 2-7 атомов углерода, фенокси, тиофенокси, amino, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, алкиноиламино из 3-8 атомов углерода;

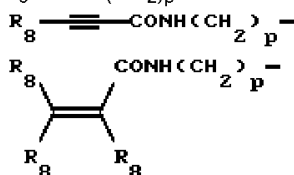
$n = 0-1$;

Y представляет $-NH-$, $-O-$ или $-NR-$;

R представляет алкил из 1-6 атомов углерода;

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет каждый, независимо, водород, галоген, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, гидрокси, нитро, amino, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-14 атомов углерода,

$R_5-CONH(CH_2)_p-$



или

$Z-(C(R_6)_2)_q-Y-$

R_5 представляет алкил из 1-6 атомов углерода, алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

R_6 представляет водород;

R_8 представляет водород, алкил из 1-6 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-12 атомов углерода, морфолино-N-алкил, в котором алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, пиперидино-N-алкил, в котором алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, гидроксиалкил из 1-6 атомов углерода, алкоксиалкил из 2-8 атомов углерода, хлор, фтор или бром;

Z представляет алкокси из 1-6 атомов углерода, диалкиламино, в котором каждый из алкильных фрагментов имеет 1-6 атомов углерода, морфолино или пирролидино;

$q = 1-3$;

$p = 0$;

любые из заместителей R_1 , R_2 , R_3 или R_4 , которые расположены на соседних

атомах углерода, могут вместе быть двухвалентным радикалом $-O-C(R_8)_2-O-$;

или его фармацевтически приемлемая соль при условии, что, когда Y представляет $-NH-$, R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют водород и $n = 0$, X не является 2-метилфенилом; и при условии, что, когда Y представляет $-NH-$, R_1 , R_2 и R_4 представляют водород, R_3 представляет хлор и $n = 0$, X не является фенилом или 3-хлорфенилом.

2. Соединение по п.1, в котором Y обозначает $-NH-$ и $n = 0$, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.2, в котором X представляет необязательно замещенный фенил, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3, в котором R_1 и R_4 представляют водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, которое представляет 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диэтокси-3-хинол инкарбонитрил, или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Соединение по п.1, которое представляет [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-мет оксихинолин-6-ил] амид 4-диметиламинобут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п.1, которое представляет [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-мет оксихинолин-6-ил]амид 4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по п.1, которое представляет [4-(3-бром-4-фторфениламино)-3-циано-7-мет оксихинолин-6-ил] амид 4-диметиламинобут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п.1, которое представляет [4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-этоксихино лин-6-ил] амид 4-диметиламинобут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение по п.1, которое представляет [4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-этоксихино лин-6-ил] амид 4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Соединение по п.1, которое представляет [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-мет оксихинолин-6-ил] амид 4-морфолин-4-илбут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Соединение по п.1, которое представляет [4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-метоксихин олин-6-ил] амид 4-диметиламинобут-2-еновой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение по п.1, которое представляет N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолин ил] -4-метокси-2-бутинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Соединение по п. 1, которое представляет

N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-диметиламино-2-бутенамид или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Соединение по п.1, которое представляет собой

a) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-3-хиолинкарбонитрил;

b) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;

c) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-3-хиолинкарбонитрил;

d) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-7-метокси-6-хиолинил]-2-бутинамид;

e) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-7-метокси-6-хиолинил]-2-пропенамид;

f) 4-[(3-бромфенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;

g) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;

h) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-2-бутинамид;

i) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]ацетамид;

j) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]бутанамид;

k) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-2-пропенамид;

l) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-2-хлорацетамид;

m) N-[(3,4-дибромфенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;

n) 6-амино-4-[(3,4-дибромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;

o) N-[4-[(3,4-дибромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-2-бутинамид;

p) 6-нитро-4-[(3-трифторметилфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;

q) 6-амино-4-[(3-трифторметилфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;

r) N-[4-[(3-трифторметилфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-2-бутинамид;

s) 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

t) 4-[(3-фторфенил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

u) 4-(циклогексиламино)-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

v) 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-дигидрокси-3-хиолинкарбонитрил;

w) 8-[(3-бромфенил)амино]-[1,3]-диоксоло[4,5-g]хиолин-7-карбонитрил;

x) 4-[(3-хлорфенил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

5 y) 4-[(3-трифторметилфенил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

z) 4-[(3,4-диметоксифенил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

10 aa) 4-[(метилфенил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

bb) 4-[(3-цианофенил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

15 cc) 4-[(4-фторфенил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

dd) 4-[(3-гидроксиметил)фенил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

20 ee) 4-(3-бромфенокси)-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

ff) 4-[(4-бромфенил)сульфанил]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

25 gg) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-3(E)-хлор-2-пропенамид;

hh) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-3(Z)-хлор-2-пропенамид;

30 ii) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-2-метил-2-пропенамид;

jj) N-[4-[(3,4-дибромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-2-пропенамид;

35 kk) N-[4-[(5-бром-3-пирмдинил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;

ll) 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-бис(2-метоксиметокси)-3-хиолинкарбонитрил;

40 mm) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-гидрокси-2-бутинамид;

nn) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-морфолино-2-бутинамид;

45 oo) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-диметиламино-2-бутинамид;

pp) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-метокси-2-бутинамид;

50 qq) 4-(3-бромфенилметиламино)-6,7-диэтокси-3-хиолинкарбонитрил;

rr) 4-(3-фенилметиламино)-6,7-диэтокси-3-хиолинкарбонитрил;

55 ss) 4-(3,4-диметоксифенилметиламино)-6,7-диэтокси-3-хиолинкарбонитрил;

tt) 4-(3,4-дихлорфенилметиламино)-6,7-диэтокси-3-хиолинкарбонитрил;

60 uu) [4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амид 4-метоксибут-2-еновой кислоты;

vv) 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихиолин-3-карбонитрил;

ww)
4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)хиолин-3-карбонитрил;
xx)
7-(2-диметиламиноэтокси)-4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6-метоксихиолин-3-карбонитрил;
yy)
4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6-метокси-7-(2-морфолин-4-ил-этокси)хиолин-3-карбонитрил или
zz)
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-(3-диметиламинопропокси)-6-метоксихиолин-3-карбонитрил;
или его фармацевтически приемлемую соль.
16. Соединение по п.1, которое представляет
а)
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)хиолин-3-карбонитрил;
b)
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-(2-диметиламиноэтокси)-6-метоксихиолин-3-карбонитрил;
c)
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-6-метокси-7-(2-морфолин-4-илэтокси)хиолин-3-карбонитрил;
d)
N-[3-циано-4-(3-фторфениламино)хиолин-6-ил]акриламид;
e)
6,7-диметокси-4-(3-нитрофениламино)хиолин-3-карбонитрил;
f)
4-(3-бромфениламино)-6-этокси-7-метоксихиолин-3-карбонитрил;
g)
6-этокси-4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-7-метоксихиолин-3-карбонитрил;
h)
[4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амид 4-диметиламинобут-2-еновой кислоты;
i)
[4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амид 4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты;
j)
[4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амид 4-метиламинобут-2-еновой кислоты;
k)
4-[(3-бромфенил)амино]-8-метил-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
l)
4-[(3-бромфенил)амино]-8-диметиламинометил-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
m) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-8-диметиламинометил-3-хиолинкарбонитрил;
n)
N-{4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-8-диметиламинометил-6-хиолинил}-2-бутинамид;
o)
N-{4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-8-диметиламинометил-6-хиолинил}-2-пропенамид;
p) N-{ 4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-8-диметиламинометил-6-хиолинил}ацетамид;
q) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-(3-морфолино-4-илпропокси)-3-хиолинкарбонитрил;
r)

4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-6-(морфолинопропокси)-3-хиолинкарбонитрил;
s) 4-[(4-хлор-2-фторфенил)амино]-7-метокси-6-(морфолинопропокси)-3-хиолинкарбонитрил;
t)
4-[(3-гидрокси-4-метилфенил)амино]-7-метокси-6-(морфолинопропокси)-3-хиолинкарбонитрил;
u)
N-{3-циано-4-[(3-йодфенил)амино]-6-хиолинил}-2-пропенамид;
v)
6-амино-4-[(3-йодфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
w)
4-[(3-йодфенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
x)
N-{3-циано-4-[(3-метилфенил)амино]-6-хиолинил}-2-бутинамид;
y)
6-амино-4-[(3-метилфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
z)
6-нитро-4-[(3-метилфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
aa)
N-{4-[(3-хлорфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-2-пропенамид;
bb)
6-амино-4-[(3-хлорфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
cc)
4-[(3-хлорфенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
dd)
N-{3-циано-4-[(3-метоксифенил)амино]-6-хиолинил}-2-пропенамид;
ee)
N-{3-циано-4-[(3-метоксифенил)амино]-6-хиолинил}-2-бутинамид;
ff) N-{ 3-циано-4-[(3-метоксифенил)амино]-6-хиолинил}-4-пиперидино-2-бутинамид;
gg)
6-амино-4-[(3-метоксифенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
hh)
4-[(3-метоксифенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
ii)
N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-2-бутинамид;
jj)
N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-2-пропенамид;
kk) N-{ 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-4-диэтиламино-2-бутенамид;
ll)
N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-4-морфолино-2-бутенамид;
mm) N-{ 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-2-морфолин-4-илметил-2-пропенамид;
nn)
6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
oo)
4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
pp)
N-{4-[(4-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолин

ил}-2-пропенамид;
 qq)
 6-амино-4-[(4-бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
 rr)
 [(4-бромфенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
 ss)
 N-{3-циано-4-[(3,4-дифторфенил)амино]-6-хиолинил}-2-пропенамид;
 tt)
 6-амино-4-[(3,4-дифторфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
 uu)
 4-[(3,4-дифторфенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
 ww)
 N-{4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-2-бутинамид;
 xx)
 6-амино-4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
 yy)
 4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил или
 zz)
 N-{3-циано-4-[(3-цианофенил)амино]-6-хиолинил}-2-пропенамид;
 или его фармацевтически приемлемую соль.
 17. Соединение по п.1, которое представляет
 а) N-{ 3-циано-4-[(3-цианофенил)амино]-6-хиолинил}-4-пиперидино-2-бутинамид;
 б)
 6-амино-4-[(3-цианофенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
 в)
 4-[(3-цианофенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
 г)
 N-{3-циано-4-[(3-этинилфенил)амино]-6-хиолинил}-2-бутинамид;
 д)
 N-{3-циано-4-[(3-этинилфенил)амино]-6-хиолинил}-2-пропенамид;
 е)
 N-{3-циано-4-[(3-этинилфенил)амино]-6-хиолинил}-2-пропенамид;
 ф) N-{
 3-циано-4-[(3-этинилфенил)амино]-6-хиолинил}-4-пиперидино-2-бутинамид;
 г)
 6-амино-4-[(3-этинилфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
 h)
 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
 i) N-{
 4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-4-пиперидино-2-бутинамид;
 j) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-дипропиламино-2-бутинамид;
 к) N-{ 4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-2-морфолин-4-илметил-2-пропенамид;
 1) N-{
 4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-4-диметиламино-2-бутенамид;
 m) N-{ 4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-4-диэтиламино-2-бутенамид;
 n) N-{
 4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-4-морфолино-2-бутенамид;
 о) N-{
 4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-7-ме

токси-6-хиолинил}-4-морфолино-2-бутенамид;
 р)
 4-[(3-бромфенил)амино]-7-этокси-6-метокси-3-хиолинкарбонитрил;
 5 q)
 7-этокси-4-[(3-гидрокси-4-метилфенил)амино]-6-метокси-3-хиолинкарбонитрил;
 г)
 N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-4-диметиламино-(Z)-2-бутенамид;
 10 s) N-{ 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-4-метокси-(Z)-2-бутенамид;
 t)
 4-[[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]амино]-2-метиле-4-оксобутановая кислота;
 15 u) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-диэтиламино-2-бутинамид;
 v) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-(н-этилпиперазино)-2-бутинамид;
 20 w) N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-диэтиламино-2-бутинамид;
 х) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-(н-метилпиперазино)-2-бутинамид;
 25 y) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-(н-изопропил-н-метиламино)-2-бутинамид;
 z) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-диизопропиламино-2-бутинамид;
 30 aa)
 N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-диметиламино-2-бутинамид;
 35 bb)
 N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-метокси-2-бутинамид;
 cc)
 4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
 40 dd)
 6-амино-4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
 ee) N-[4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-диметиламино-2-бутинамид;
 45 ff)
 [4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-метоксифенил-6-ил] амид 4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты;
 gg)
 50 [4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-метоксифенил-6-ил] амид
 4-морфолин-4-илбут-2-еновой кислоты;
 hh)
 4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрил;
 55 ii)
 6-амино-4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метоксифенил-3-карбонитрил;
 jj)
 4-(3-бром-4-фторфениламино)-7-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрил;
 60 kk)
 6-амино-4-(3-бром-4-фторфениламино)-7-метоксифенил-3-карбонитрил;
 11)
 [4-(3-бром-4-фторфениламино)-3-циано-7-метоксифенил-6-ил]амид
 4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты;

mm)
4-(3-бромфениламино)-7-этокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрил;
nn)
6-амино-4-(3-бромфениламино)-7-этоксихинолин-3-карбонитрил;
oo)
[4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил]амид 4-бромбут-2-еновой кислоты;
pp)
[4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил] амид 4-морфолин-4-илбут-2-еновой кислоты;
qq)
6-амино-4-(3-бромфениламино)-8-метоксихинолин-3-карбонитрил;
ss)
[4-(3-бромфениламино)-3-циано-8-метоксихинолин-6-ил] амид 4-бромбут-2-еновой кислоты;
tt)
[4-(3-бромфениламино)-3-циано-8-метоксихинолин-6-ил] амид 4-диметиламинобут-2-еновой кислоты;
uu)
[4-(3-бромфениламино)-3-циано-8-метоксихинолин-6-ил] амид 4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты;
vv)
[4-(3-бромфениламино)-3-циано-8-метоксихинолин-6-ил] амид
4-морфолин-4-илбут-2-еновой кислоты;
ww)
[4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил] амид 4-диметиламинобут-2-еновой кислоты;
xx)
4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил;
yy)
4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил или
zz)
4-(3-диметиламинофениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрил;
или его фармацевтически приемлемую соль.
18. Соединение по п.1, которое представляет
a)
4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрил;
b)
4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрил;
c)
4-(4-хлор-2-фторфениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрил;
d)
4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрил;
e)
4-(3-бромфениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрил;
f)
4-(3-бромфениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрил;
g)
4-(3-диметиламинофениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрил;
h)
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрил;
i)
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрил;

j)
4-(3-гидрокси-2-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил;
k)
4-(2-гидрокси-6-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил;
l)
4-(3-бром-4-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил;
m)
4-(3-хлор-4-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил;
n)
6,7-диметокси-4-(2-метилсульфанилфениламино)хинолин-3-карбонитрил;
p)
4-[3-хлор-4-(фенилтио)фениламино]-6,7-диэтоксихинолин-3-карбонитрил;
q)
4-[3-хлор-4-(фенилтио)фениламино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;
r)
4-(3-хлор-4-фторфениламино)-6,7-диэтоксихинолинкарбонитрил;
s)
4-(3-ацетилфениламино)-6,7-диэтоксихинолинкарбонитрил;
t)
4-(н-метилфениламино)-6,7-диэтоксихинолинкарбонитрил;
u)
4-(фениламино)-6,7-диэтоксихинолинкарбонитрил;
v)
4-(4-фторфениламино)-6,7-диэтоксихинолинкарбонитрил;
w)
4-(4-фтор-2-метилфениламино)-6,7-диэтоксихинолинкарбонитрил;
x)
4-(3-хлорфениламино)-6,7-диэтоксихинолинкарбонитрил;
y)
4-(3-фторфениламино)-6,7-диэтоксихинолинкарбонитрил;
z)
4-(3-аминофениламино)-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;
aa)
4-(3-ацетамидофениламино)-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;
bb)
4-[3-(2-бутилоиламино)фениламино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;
cc)
4-[3-(гидроксиметил)фениламино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;
dd)
4-[3-(хлорметил)фениламино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;
ee)
4-[3-(ацетилтиометил)фениламино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;
ff)
4-[3-(тиометил)фениламино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрил;
gg)
4-[(3-бромфенил)амино]-8-метокси-3-хиолинкарбонитрил;
hh)
4-(4-хлор-2-фторфениламино)-8-метоксихинолин-3-карбонитрил;
ii)
4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-8-метоксихинолин-3-карбонитрил;
jj)

4-(3-диметиламинофениламино)-8-метоксихиолин-3-карбонитрил;
kk)
4-(4-бром-3-гидроксифениламино)-8-метоксихиолин-3-карбонитрил;
11)
4-(3-гидрокси-4-метоксифениламино)-8-метоксихиолин-3-карбонитрил;
mm)
8-метокси-4-(2,4,6-трифторфениламино)хиолин-3-карбонитрил;
nn)
4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-7-метоксихиолин-3-карбонитрил;
oo)
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-метоксихиолин-3-карбонитрил;
pp)
4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6-метоксихиолин-3-карбонитрил;
qq)
4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6-метоксихиолин-3-карбонитрил;
rr)
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-6-метоксихиолин-3-карбонитрил;
ss)
4-(3,5-дихлор-4-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
tt)
4-(2-гидрокси-4-метилфениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
uu)
4-(4-гидрокси-3,5-диметилфениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
vv)
4-(5-хлор-2-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
ww)
4-(3,5-дибром-4-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
xx)
4-(4-гидрокси-2-метилфениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
yy)
6,7-диметокси-4-(пиридин-3-иламино)хиолин-3-карбонитрил или
zz)
6,7-диметокси-4-(3-метилсульфанилфениламино)хиолин-3-карбонитрил;
или его фармацевтически приемлемую соль.
19. Соединение по п.1, которое представляет
a)
4-(2-гидрокси-5-метилфениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
b)
4-(2-хлор-4-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
c)
6,7-диметокси-4-(4-метилсульфанилфениламино)хиолин-3-карбонитрил;
d)
4-[4-(2-гидроксиэтил)фениламино]-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
e)
4-(2,4-дигидроксифениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
f)
4-[2-(2-гидроксиэтил)фениламино]-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
g)
4-(3-бромфениламино)-6,7-дигидрокси-3-хиолинкарбонитрил;

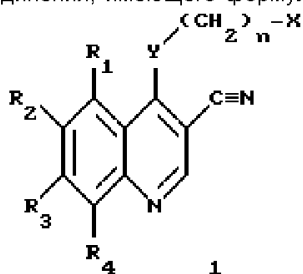
h)
4-(3-бромфениламино)-6,7-ди-н-пропокси-3-хиолинкарбонитрил;
i)
4-[(3-бромфенил)-н-ацетиламино]-6,7-дигидрокси-3-хиолинкарбонитрил;
j)
4-(3-бромфениламино)-6,7-ди-н-бутокси-3-хиолинкарбонитрил;
k)
4-(4-хлор-2-фторфениламино)-7-метокси-3-хиолинкарбонитрил;
1)
4-(4-хлор-2-фторфениламино)-7-гидрокси-3-хиолинкарбонитрил;
m)
4-[(4-хлор-2-фторфениламино)-н-ацетиламино]-7-гидрокси-3-хиолинкарбонитрил;
n)
4-(4-хлор-2-фторфениламино)-7-этокси-3-хиолинкарбонитрил;
o)
4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-бис(2-метоксиэтокси)-3-хиолинкарбонитрил;
p)
4-(2-аминофенилметиламино)-6,7-диэтокси-3-хиолинкарбонитрил;
q)
4-(3,4-дифторфенилметиламино)-6,7-диэтокси-3-хиолинкарбонитрил;
r) [4-(3-бромфениламино)хиназолин-6-ил]амид 4-метоксибут-2-еновой кислоты;
s)
7-бензилокси-4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6-метоксихиолин-3-карбонитрил;
t)
4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-ил)пропоксихиолин-3-карбонитрил;
u)
N-[4-[(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]-3-хлор-(Z)-акриламид;
v)
N-[4-[(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]-3-хлор-(Z)-акриламид;
w) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-морфолино-2-бутинамид;
x) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-диметиламино-2-бутинамид;
y) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-трет-бутилдиметилсидокси-2-бутинамид;
z) N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-гидрокси-2-бутинамид;
D;
aa)
4-(3-гидроксиметил-2-метилфениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
bb)
4-(2-амино-4,5-диметилфениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
cc)
4-(4-этилфениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
dd)
4-(4-хлор-2-метилфениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;
ee)
6,7-диметокси-4-(3-феноксифениламино)хиолин-3-карбонитрил;
ff)
4-(4-хлор-3-трифторметилфениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил;

gg)
4-(3-гидроксифениламино)-6,7-диметоксифенил-3-карбонитрил;
hh)
4-(4-метилфениламино)-6,7-диметоксифенил-3-карбонитрил;
ii)
4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-8-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрил;
jj)
4-(4-хлор-2-фторфениламино)-8-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрил;
kk)
4-(3-гидрокси-4-метоксифениламино)-8-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрил;
11)
6-амино-4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-8-метоксифенил-3-карбонитрил;
mm)
6-амино-4-(3-гидрокси-4-метоксифениламино)-8-метоксифенил-3-карбонитрил;
nn)
N-{4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-7-метокси-6-хиолинил}-4-бром-2-бутенамид;
oo)
N-{4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-7-метокси-6-хиолинил}-4-хлор-2-бутенамид;
pp)
N-{3-циано-4-[(3-йодфенил)амино]-6-хиолинил}-2-бутинамид;
qq)
N-{3-циано-4-[(3-метилфенил)амино]-6-хиолинил}-2-пропенамид;
rr)
N-{4-[(4-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-2-бутинамид;
ss) N-{
4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-2-пропенамид;
tt)
N-{3-циано-4-[(3,4-дифторфенил)амино]-6-хиолинил}-2-бутинамид;
uu)
N-{4-[(3-хлорфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-2-бутинамид;
vv)
N-{3-циано-4-[(3-изопропилфенил)амино]-6-хиолинил}-2-бутинамид;
ww)
N-{3-циано-4-[(3-изопропилфенил)амино]-6-хиолинил}-2-пропенамид;
xx)
6-амино-4-[(3-изопропилфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
yy)
4-[(3-изопропилфенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил или
zz)
4-(3-бромфениламино)-6-(3-пирролидин-1-ил-пропиламино)хинолин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.
20. Соединение по п.1, которое представляет
a)
4-(3-азидофениламино)-6,7-диметоксифенил-3-карбонитрил;
b)
6-амино-4-[(4-хлор-2-фторфенил)амино]-7-метокси-3-хиолинкарбонитрил;
c)
4-[(4-хлор-2-фторфенил)амино]-7-метокси-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
d)
4-[(3,4-дихлорфенил)амино]-6-нитро-3-хиолин

карбонитрил;
e)
6-амино-4-[(3-метилсульфанилфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрил;
f)
4-[(3-метилсульфанилфенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
g)
4-[(3-трифторметоксифенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил;
h)
4-(3-диметиламинофениламино)-6,7-диметоксифенил-3-карбонитрил;
i)
6,7-диметокси-4-(4-метокси-2-метилфениламино)хинолин-3-карбонитрил;
j)
4-(3-гидрокси-4-метоксифениламино)-6,7-диметоксифенил-3-карбонитрил;
k)
4-(3-хлор-4-метилфениламино)-6,7-диметоксифенил-3-карбонитрил;
1)
6,7-диметокси-4-(4-феноксифениламино)хиолин-3-карбонитрил;
m)
4-(5-хлор-2-метоксифениламино)-6,7-диметоксифенил-3-карбонитрил;
n)
3-(3-циано-6,7-диметоксифенил-4-иламино)-2-метилбензойная кислота;
o)
4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7-дигидроксихиолин-3-карбонитрил;
p)
4-(3-гидрокси-2-метилфениламино)-6,7-диметоксифенил-3-карбонитрил;
q)
4-(3-хлор-4-метоксифениламино)-6,7-диметоксифенил-3-карбонитрил;
r)
6,7-диметокси-4-(4-трифторметилфениламино)хиолин-3-карбонитрил;
s)
4-(3,4-дибромфениламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрил;
t)
6-амино-4-(3-трифторметилфениламино)хиолин-3-карбонитрил;
u)
6-амино-4-(3,4-дибромфениламино)хиолин-3-карбонитрил;
v)
N-[3-циано-4-(3,4-дибромфениламино)хиолин-6-ил]акриламид;
w)
N-[4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]пропионамид;
x)
[4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амид (Е)-бут-2-еновой кислоты;
y)
N-[4-[(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]-2-метил-акриламид;
z)
4-(3-фторфениламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрил;
aa)
6-амино-4-(3-фторфениламино)хиолин-3-карбонитрил;
bb)
4-(3-диметиламинофениламино)-6-нитрохиолин-3-карбонитрил;
cc)
4-(4-диметиламинофениламино)-6-нитрохиолин

лин-3-карбонитрил;
dd)
6-амино-4-(3-диметиламинофениламино)хино
лин-3-карбонитрил;
cc)
6-амино-4-(4-диметиламинофениламино)хино
лин-3-карбонитрил;
ff)
[4-(3-фторфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]
амид бут-2-иновой кислоты;
gg)
N-[3-циано-4-(3-диметиламинофениламино)хи
нолин-6-ил]акриламид;
hh)
N-[3-циано-4-(4-диметиламинофениламино)хи
нолин-6-ил]акриламид;
ii)
[3-циано-4-(3-диметиламинофениламино)хино
лин-6-ил]амид бут-2-иновой кислоты;
jj)
[3-циано-4-(4-диметиламинофениламино)хино
лин-6-ил]амид бут-2-иновой кислоты;
kk) Гидрохлорид
4-(3-бромфениламино)-6-диметиламинохинол
ин-3-карбонитрила;
ll) Гидрохлорид
6-диметиламино-4-(3-метоксифениламино)хин
олин-3-карбонитрила;
mm)
2-бром-н-[4-(3-бромфениламино)-3-цианохино
лин-6-ил]ацетамид;
nn)
6-йод-4-(3-метоксифениламино)хинолин-3-кар
бонитрил;
oo)
4-(4-гидрокси-2-метилфениламино)-6-метокси-
7-(3-морфолин-4-илпропокси)хинолин-3-карбо
нитрил;
pp)
4-(3-бромфениламино)-6-метокси-7-(3-морфо
лин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрил;
qq)
6-метокси-4-(2-метилсульфанил-фениламино)
-7-(3-морфолин-4-илпропокси)хинолин-3-карб
онитрил или
rr)
4-(4-гидрокси-3,5-диметилфениламино)-6-мет
окси-7-(3-морфолино-4-илпропокси)хинолин-3-
карбонитрил
или его фармацевтически приемлемую
соль.

21. Способ ингибирования биологических
действий протеинкиназы с нарушенной
регуляцией у млекопитающих, который
включает введение указанному
млекопитающему эффективного количества
соединения, имеющего формулу



в которой X представляет циклоалкил из
3-7 атомов углерода или представляет кольцо
пиридинила или фенила; причем кольцо
пиридинила или фенила может быть
необязательно моно-, ди- или
тризамещенным заместителем, выбранным из
группы, состоящей из галогена, алкила из 1-6
атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов

углерода, азида, гидроксиприалкила из 1-6
атомов углерода, галогенметила, алкокси из
1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов
углерода, гидрокси, трифторметила, циано,
нитро, карбокси, карбоалкила из 2-7 атомов
углерода, фенокси, тиофенокси, amino,
диалкиламино из 2-12 атомов углерода,
алкиноиламино из 3-8 атомов углерода;

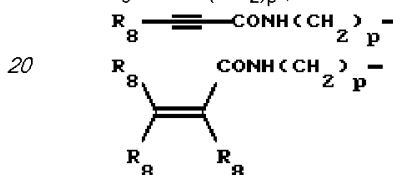
n = 0-1;

Y представляет -NH-, -O- или -NR-;

10 R представляет алкил из 1-6 атомов
углерода;

R₁, R₂, R₃ и R₄ представляет каждый,
независимо, водород, галоген, алкоксиметил
из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6
атомов углерода, гидрокси, нитро, amino,
диалкиламино из 2-12 атомов углерода,
N,N-диалкиламиноалкил из 3-14 атомов
углерода,

R₅-CONH(CH₂)_p-,



или

Z-(C(R₆)₂)_qY-

R₅ представляет алкил из 1-6 атомов
углерода, алкил, необязательно замещенный
одним или несколькими атомами галогена;

R₆ представляет водород;

30 R₈ представляет водород, алкил из 1-6
атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из
3-12 атомов углерода, морфолино-N-алкил, в
котором алкильная группа содержит 1-6
атомов углерода, пиперидино-N-алкил, в
котором алкильная группа содержит 1-6
атомов углерода, гидроксиприалкил из 1-6 атомов
углерода, алкоксиалкил из 2-8 атомов
углерода, хлор, фтор или бром;

Z представляет алкокси из 1-6 атомов
углерода, диалкиламино, в котором каждый из
алкильных фрагментов имеет 1-6 атомов
углерода, морфолино или пирролидино;

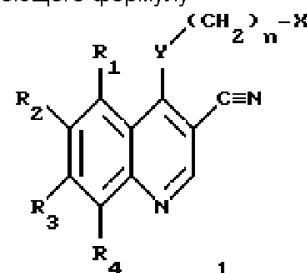
q = 1-3;

p = 0;

любые из заместителей R₁, R₂, R₃ или
R₄, которые расположены на соседних
атомах углерода, могут вместе быть
двухвалентным радикалом -O-C(R₆)₂-O-;

или его фармацевтически приемлемая
соль при условии, что, когда Y представляет
-NH-, R₁, R₂, R₃ и R₄ представляют водород и
n = 0, X не является 2-метилфенилом.

22. Способ лечения, ингибирования роста
или искоренения опухолей у млекопитающих,
нуждающихся в этом, который включает
введение указанному млекопитающему
эффективного количества соединения,
имеющего формулу



в которой X представляет циклоалкил из

3-7 атомов углерода или представляет кольцо пиридинила или фенила; причем кольцо пиридинила или фенила может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенным заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила из 1-6 атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов углерода, азида, гидроксиалкила из 1-6 атомов углерода, галогенметила, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, гидрокси, трифторметила, циано, нитро, карбокси, карбоалкила из 2-7 атомов углерода, фенокси, тиофенокси, амина, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, алкиноиламино из 3-8 атомов углерода;

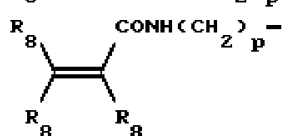
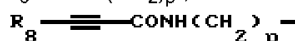
$n = 0-1$;

Y представляет -NH-, -O- или -NR-;

R представляет алкил из 1-6 атомов углерода;

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет каждый, независимо, водород, галоген, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, гидрокси, нитро, амина, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-14 атомов углерода,

R_5 -CONH(CH₂)_p-



или

Z-(C(R₆)₂)_qY-

R_5 представляет алкил из 1-6 атомов углерода, алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

R_6 представляет водород;

R_8 представляет водород, алкил из 1-6 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-12 атомов углерода, морфолино-N-алкил, в котором алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, пиперидино-N-алкил, в котором алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, гидроксиалкил из 1-6 атомов углерода, алкоксиалкил из 2-8 атомов углерода, хлор, фтор или бром;

Z представляет алкокси из 1-6 атомов углерода, диалкиламино, в котором каждый из алкильных фрагментов имеет 1-6 атомов углерода, морфолино или пирролидино;

$q = 1-3$;

$p = 0$;

любые из заместителей R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , которые расположены на соседних атомах углерода, могут вместе быть двухвалентным радикалом -O-C(R₈)₂-O-;

или его фармацевтически приемлемая соль при условии, что, когда Y представляет -NH-, R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют водород и $n = 0$, X не является 2-метилфенилом.

23. Способ по п.22, в котором опухоль экспрессирует EGFR.

24. Способ по п.22, в котором опухоль экспрессирует MAPK.

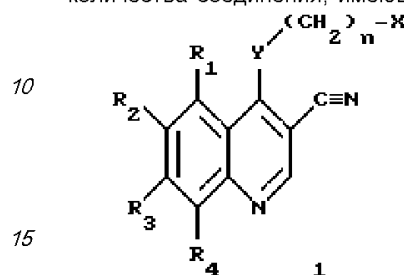
25. Способ по п.22, в котором опухоль экспрессирует ECK.

26. Способ по п.22, в котором опухоль экспрессирует KDR.

27. Способ по п.22, в котором опухоль выбрана из группы, состоящей из опухоли молочной железы, почки, мочевого пузыря,

полости рта, глотки, пищевода, желудка, ободочной кишки, яичника и легкого.

28. Способ лечения, ингибирования прогрессирования или искоренения поликистозной болезни почек у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения, имеющего формулу



в которой X представляет циклоалкил из 3-7 атомов углерода или представляет кольцо пиридинила или фенила; причем кольцо пиридинила или фенила может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенным заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила из 1-6 атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов углерода, азида, гидроксиалкила из 1-6 атомов углерода, галогенметила, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, гидрокси, трифторметила, циано, нитро, карбокси, карбоалкила из 2-7 атомов углерода, фенокси, тиофенокси, амина, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, алкиноиламино из 3-8 атомов углерода;

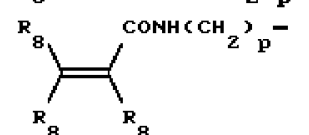
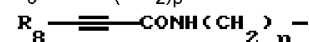
$n = 0-1$;

Y представляет -NH-, -O- или -NR-;

R представляет алкил из 1-6 атомов углерода;

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет каждый, независимо, водород, галоген, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, гидрокси, нитро, амина, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-14 атомов углерода,

R_5 -CONH(CH₂)_p-



или

Z-(C(R₆)₂)_qY-

R_5 представляет алкил из 1-6 атомов углерода, алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

R_6 представляет водород;

R_8 представляет водород, алкил из 1-6 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-12 атомов углерода, морфолино-N-алкил, в котором алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, пиперидино-N-алкил, в котором алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, гидроксиалкил из 1-6 атомов углерода, алкоксиалкил из 2-8 атомов углерода, хлор, фтор или бром;

Z представляет алкокси из 1-6 атомов углерода, диалкиламино, в котором каждый из алкильных фрагментов имеет 1-6 атомов углерода, морфолино или пирролидино;

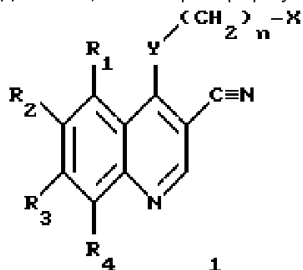
$q = 1-3$;

$p = 0$;

любые из заместителей R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , которые расположены на соседних атомах углерода, могут вместе быть двухвалентным радикалом $-O-C(R_8)_2-O-$;

или его фармацевтически приемлемая соль при условии, что, когда Y представляет $-NH-$, R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют водород и $n = 0$, X не является 2-метилфенилом.

29. Фармацевтическая композиция для ингибирования биологических действий протеинкиназы, которая включает соединение, имеющее формулу



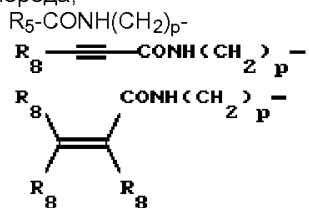
в которой X представляет циклоалкил из 3-7 атомов углерода; или представляет кольцо пиридинила или фенила; причем кольцо пиридинила или фенила может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенным заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила из 1-6 атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов углерода, азидо, гидроксиалкила из 1-6 атомов углерода, галогенметила, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, гидрокси, трифторметила, циано, нитро, карбокси, карбоалкила из 2-7 атомов углерода, фенокси, тиофенокси, amino, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, алкиноиламино из 3-8 атомов углерода;

$n = 0-1$;

Y представляет $-NH-$, $-O-$ или $-NR-$;

R представляет алкил из 1-6 атомов углерода;

R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет каждый, независимо, водород, галоген, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, гидрокси, нитро, amino, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, N,N -диалкиламиноалкил из 3-14 атомов углерода,



или

$Z-(C(R_6)_2)_qY-$

R_5 представляет алкил из 1-6 атомов углерода, алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

R_6 представляет водород;

R_8 представляет водород, алкил из 1-6 атомов углерода, N,N -диалкиламиноалкил из 3-12 атомов углерода, морфолино- N -алкил, в котором алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, пиперидино- N -алкил, в котором алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, гидроксиалкил из 1-6 атомов углерода, алкоксиалкил из 2-8 атомов углерода, хлор, фтор или бром;

Z представляет алкокси из 1-6 атомов углерода, диалкиламино, в котором каждый из

алкильных фрагментов имеет 1-6 атомов углерода, морфолино или пирролидино;

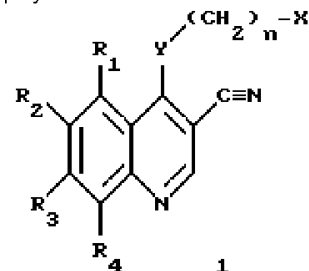
$q = 1-3$;

$p = 0$;

любые из заместителей R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , которые расположены на соседних атомах углерода, могут вместе быть двухвалентным радикалом $-O-C(R_8)_2-O-$;

или его фармацевтически приемлемая соль при условии, что, когда Y представляет $-NH-$, R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют водород и $n = 0$, X не является 2-метилфенилом и фармацевтически приемлемый носитель.

30. Замещенные 3-цианохинолины формулы



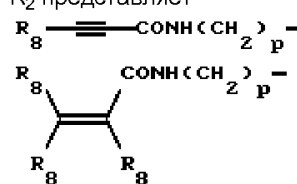
в которой X представляет фенильное кольцо, которое может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенным заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила из 1-6 атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, трифторметила, циано, тиофенокси, диалкиламино из 2-12 атомов углерода;

$n = 0$;

Y представляет $-NH-$;

R_1 и R_4 представляют водород;

R_2 представляет



R_3 представляет водород, алкокси из 1-6 атомов углерода,

R_8 представляет водород, алкил из 1-6 атомов углерода, N,N -диалкиламиноалкил из 3-12 атомов углерода или морфолино- N -алкил, в котором алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода;

$p = 0-3$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение формулы 1 по любому из пп.1-20 и 30 для применения в качестве терапевтического агента.

32. Соединение формулы 1 по любому из пп.1-20 и 30 для применения при ингибировании биологических действий протеинкиназы с нарушенной регуляцией у млекопитающего, нуждающегося в этом.

33. Соединение формулы 1 по любому из пп.1-20 и 30 для применения при лечении, ингибировании роста или искоренении опухоли у млекопитающего, нуждающегося в этом.

34. Соединение формулы 1 по п.31, в котором опухоль экспрессирует EGFR.

35. Соединение формулы 1 по п.31, в котором опухоль экспрессирует MAPK.

36. Соединение формулы 1 по п.31, в котором опухоль экспрессирует ECK.

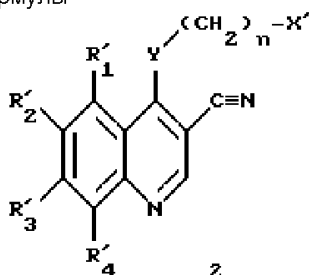
37. Соединение формулы 1 по п.31, в

котором опухоль экспрессирует KDR.

38. Соединение формулы 1 по п.31, в котором опухоль выбрана из группы, состоящей из опухоли молочной железы, почки, мочевого пузыря, полости рта, глотки, пищевода, желудка, ободочной кишки, яичника и легкого.

39. Соединение формулы 1 по любому из пп.1-20 и 30 для применения при лечении, ингибировании прогрессирования или искоренении поликистозной болезни почек у млекопитающего.

40. Способ получения соединений формулы

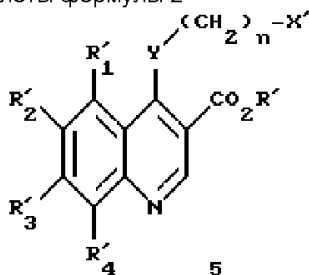


в которой Y и n имеют описанные в п.1 значения;

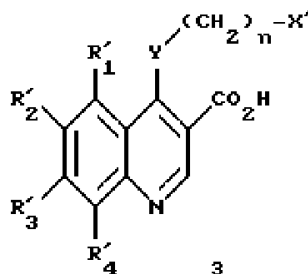
X' представляет циклоалкил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила из 1-6 атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов углерода, галогенметила, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, трифторметила, циано, нитро, карбоалкила из 2-7 атомов углерода, фенокси, тиофенокси, диалкиламино из 2-12 атомов углерода;

R1', R2', R3' и R4' представляют каждый, независимо, водород, галоген, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, нитро, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-14 атомов углерода, N-алкилкарбамоил из 1-6 атомов углерода, N,N-диалкилкарбамоил из 2-12 атомов углерода; или любые из заместителей R1', R2', R3' и R4', которые расположены на соседних атомах углерода, могут быть вместе двухвалентным радикалом -O-C(R8)2-O-;

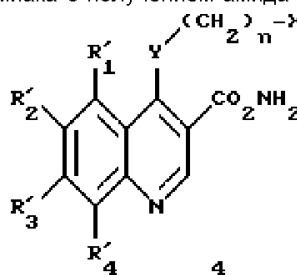
включающий гидролиз сложного эфира кислоты формулы 2



в которой R' представляет алкильный фрагмент, содержащий 1-6 атомов углерода, основанием с образованием соединения формулы 3:

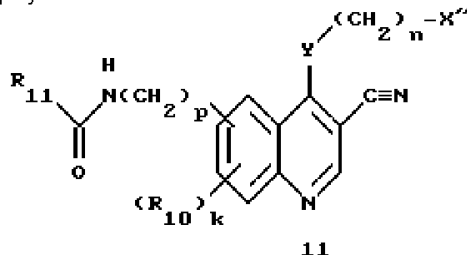


затем превращение группы карбоновой кислоты формулы 3 в ацилимидазол с помощью нагревания ее с карбонилимидазолом в инертном растворителе с последующим добавлением аммиака с получением амида формулы 4



и последующую реакцию с дегидратирующим агентом с образованием соединения формулы 5, приведенной выше; и необязательно образование после этого его фармацевтически приемлемой соли.

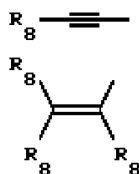
41. Способ получения соединений формулы 11



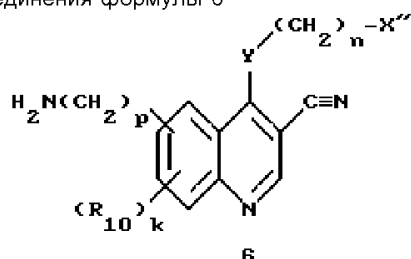
где Y, p и n имеют определенные в п.1 значения;

X'' выбран из группы, состоящей из циклоалкила или фенила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила из 1-6 атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов углерода, галогенметила, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, трифторметила, циано, нитро, карбокси, карбоалкила из 2-7 атомов углерода, фенокси, тиофенокси, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, алкиноиламино из 3-8 атомов углерода и фрагменты (R10)k представляют 1-3 заместителя на ароматическом кольце, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, алкоксиметила из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, нитро, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкила из 3-14 атомов углерода, N-алкилкарбамоила из 1-6 атомов углерода, N,N-диалкилкарбамоила из 2-12 атомов углерода;

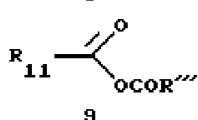
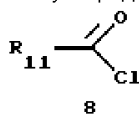
R11 представляет собой радикал и выбран из группы R5-



где q, m, R₅, R₆, R₇ и R₈ имеют определенные в п.1 значения; который включает ацилирование соединения формулы 6

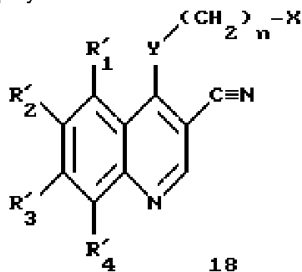


или хлорангидридом кислоты формулы 8, или смешанным ангидридом формулы 9, в которой R''' представляет алкил из 1-6 атомов углерода,



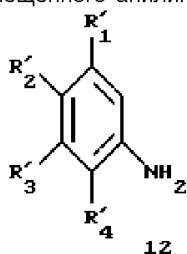
в присутствии органического основания с получением соединения формулы 11; и необязательного образования после этого его фармацевтически приемлемой соли.

42. Способ получения соединения формулы 18

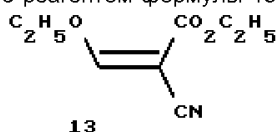


в которой X, Y, n имеют определенные в п.1 значения;

R₁', R₂', R₃' и R₄' имеют определенные в п.40 значения, который включает нагревание замещенного анилина формулы 12

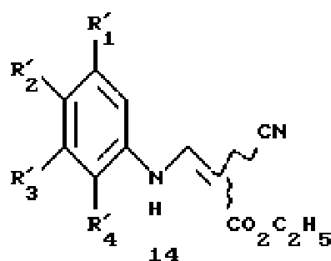


с реагентом формулы 13



с получением соединения формулы 14

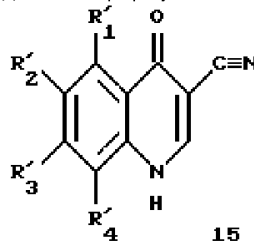
5



10

которое затем подвергают термолизу в высококипящем растворителе с получением соединения формулы 15

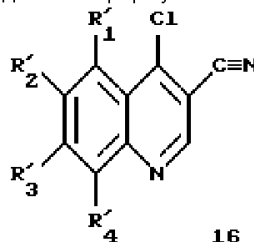
15



20

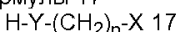
затем нагревание соединения формулы 15 с хлорирующим агентом с получением соединения формулы 16

25



30

которое конденсируют с соединением формулы 17

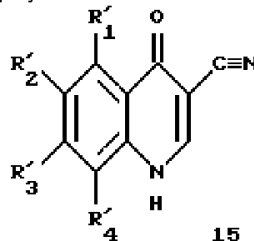


35

с получением соединений формулы 18, и необязательно образование после этого его фармацевтически приемлемой соли.

43. Способ получения соединения формулы 15

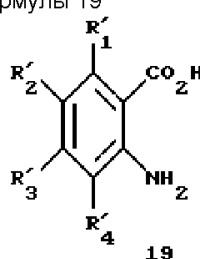
40



45

в которой R₁', R₂', R₃' и R₄' имеют определенные в п.40 значения, включающий нагревание соединения формулы 19

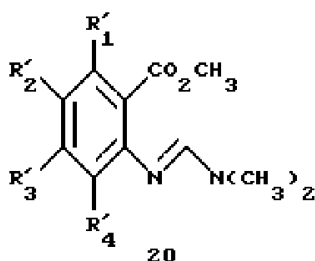
50



55

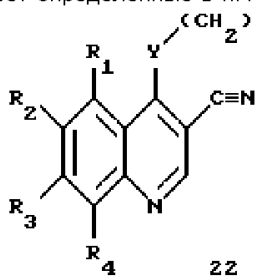
с диметилацеталем диметилформамида с получением соединения формулы 20

60



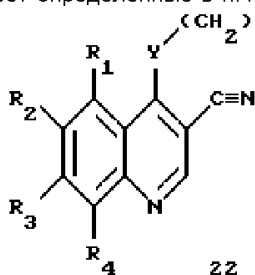
которое затем подвергают взаимодействию с ацетонитрилом в присутствии основания с получением соединений формулы 15.

44. Способ получения соединений формулы 22, в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и n имеют определенные в п.1 значения и X' имеет определенные в п.40 значения



который, когда один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 являются нитрогруппой, включает превращение в соответствующую аминогруппу с использованием восстанавливающего агента.

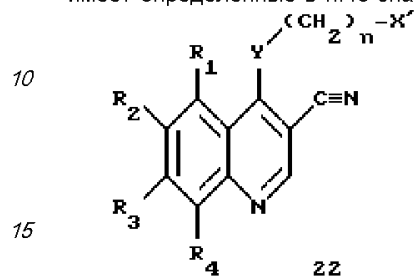
45. Способ получения соединений формулы 22, в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и n имеют определенные в п.1 значения и X' имеет определенные в п.40 значения



который, когда один или несколько из R_1 ,

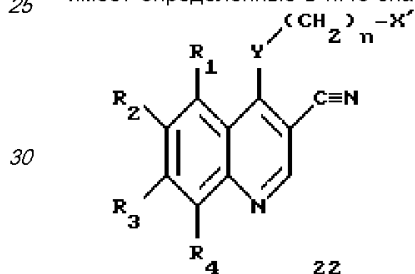
R_2 , R_3 или R_4 являются метоксигруппой, включает превращение в соответствующую гидроксигруппу по реакции с хлоридом пиридиния.

46. Способ получения соединений формулы 22, в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и n имеют определенные в п.1 значения и X' имеет определенные в п.40 значения



который, когда один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 являются соседними метоксигруппами, включает превращение в соединение с соседними гидроксигруппами с помощью нагревания с хлоридом пиридиния.

47. Способ получения соединений формулы 22, в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и n имеют определенные в п.1 значения и X' имеет определенные в п.40 значения



который, когда один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 являются соседними гидроксигруппами, включает превращение в соединение, в котором вместе две соседние группы R_1 , R_2 , R_3 или R_4 являются двухвалентным радикалом $-O-C(R_8)_2-O-$, в котором R_8 имеет описанные в п.1 значения, с помощью реакции с реагентом $J-C(R_8)_2-J$, в котором J представляет хлор, бром или йод и каждый J могут быть одинаковыми или различными, с использованием основания.

45

50

55

60

Данное изобретение относится к некоторым замещенным соединениям 3-цианохинолина, а также к их фармацевтически приемлемым солям. Соединения данного изобретения ингибируют действие некоторых рецепторных протеинтирозинкиназ (РТК) фактора роста, ингибируя тем самым аномальный рост некоторых типов клеток. Таким образом, соединения данного изобретения полезны для лечения некоторых заболеваний, которые являются результатом нарушения регуляции этих РТК. Соединения данного изобретения являются противораковыми агентами и полезны для лечения рака у млекопитающих. Кроме того, соединения данного изобретения применимы для лечения поликистозной болезни почек млекопитающих. Данное изобретение относится также к получению вышеупомянутых 3-цианохинолинов, их использованию для лечения рака и поликистозной болезни почек и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

Протеинтирозинкиназы представляют собой класс ферментов, которые катализируют перенос фосфатной группы от АТФ к остатку тирозина, находящемуся на белковом субстрате. Протеинтирозинкиназы явно играют роль в нормальном росте клеток. Многие рецепторные белки фактора роста функционируют

как тирозинкиназы и именно этим способом они влияют на передачу сигнала. Взаимодействие факторов роста с этими рецепторами является необходимым событием в нормальной регуляции роста клеток. Однако, при определенных условиях, в результате либо мутации, либо сверхэкспрессии, функционирование или регуляция этих рецепторов может нарушаться, результатом чего является неконтролируемая пролиферация клеток, которая может приводить к опухолевому росту и в конечном счете к заболеванию, известному как рак [Wilks A.F., *Adv. Cancer Res.*, 60, 43 (1993) и Parsons, J.T., Parsons, S.J., *Important Advances in Oncology*, DeVita V.T. Ed., J.B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)]. Среди рецепторных киназ факторов роста и их протоонкогенов, которые были идентифицированы и которые являются мишенями соединений данного изобретения, находятся рецепторная киназа эпидермального фактора роста (киназа EGF-R, белковый продукт онкогена *erbB*) и продукт, продуцируемый онкогеном *erbB-2* (также называемым *neu* или *HER2*). Поскольку фосфорилирование является необходимым сигналом для возникновения клеточного деления и поскольку сверхэкспрессированные или мутированные киназы связаны с раком, ингибитор этого события, ингибитор протеинтирозинкиназы, будет иметь терапевтическую ценность для лечения рака и других заболеваний, характеризующихся неконтролируемым или аномальным ростом клеток. Например, сверхэкспрессия рецепторного киназного продукта онкогена *erbB* связана с раком молочной железы и раком яичников человека [Slamon, D.J., et al., *Science*, 244, 707

(1989) и *Science*, 235, 1146 (1987)]. Нарушение регуляции киназы EGF-R связано с эпидермоидными опухолями [Reiss, M., *Cancer Res.*, 51, 6254 (1991)], опухолями молочной железы [Macias, A., et al., *Anticancer Res.*, 7, 459 (1987)] и опухолями других основных органов [Gullick, W.J., *Brit. Med. Bull.*, 47, 87 (1991)]. Вследствие важности роли, которую играют рецепторные киназы с нарушенной регуляцией в патогенезе рака, многие недавние исследования были посвящены разработке специфических ингибиторов РТК в качестве потенциальных противораковых терапевтических агентов [некоторые недавние обзоры: Burke, T.R., *Drugs Future*, 17, 119 (1992) и Chang, C.J.; Geahlen, R.L., *J. Nat. Prod.*, 55, 1529 (1992)].

Также известно, что нарушение регуляции рецепторов EGF является фактором, влияющим на рост эпителиальных кист в заболевании, описанном как поликистозная болезнь почек [Du J., Wilson P.D., *Amer. J. Physiol.*, 269(2 Pt 1), 487 (1995); Nauta J., et al., *Pediatric Research*, 37(6), 755 (1995); Gattone V.H., et al., *Developmental. Biology*, 169(2), 504 (1995); Wilson P.D., et al., *Eur. J. Cell Biol.*, 61(1), 131 (1993)]. Соединения данного изобретения, которые ингибируют каталитическую функцию рецепторов EGF, являются, следовательно, полезными для лечения этого заболевания.

Путь протеин-киназы активируемой митогеном (МАРК) представляет собой основной путь клеточного каскада трансдукции сигнала от факторов роста к ядру клетки. Этот путь вовлекает киназы на двух уровнях: киназы МАР-киназы (МАРКК) и их суб-

стратные MAP-киназы (МАРК). Имеются различные изоформы в семействе MAP-киназ. (В качестве обзора, см. Rony Seger and Edwin G. Krebs, Faseb, Vol. 9, 726, June 1995). Соединения данного изобретения могут ингибировать действие двух из этих киназ: MEK, киназы MAP-киназы и ее субстратной ERK, MAP-киназы. MEK активируется фосфорилированием на двух сериновых остатках киназами, находящимися выше на пути передачи сигнала, такими как члены семейства *raf*. При активации MEK катализирует фосфорилирование на остатках треонина и тирозина ERK. Затем активированная ERK фосфорилирует и активирует факторы транскрипции в ядре, такие как *fos* и *jun*, или другие клеточные мишени с последовательностями PXT/SP. Было обнаружено, что ERK, МАРК р42 является важной для пролиферации и дифференциации клеток. Было обнаружено, что сверхэкспрессия и/или сверхактивация MEK или ERK связана с различными раковыми опухолями человека (например, Vimala S. Sivaraman, Hsien-yu Wang, Gerard J. Nuovo и Craig C. Malbon, J. Clin. Invest. Vol. 99, No. 7 April 1997). Было показано, что ингибирование MEK предотвращает активацию ERK и последующую активацию субстратов ERK в клетках, приводя в результате к ингибированию стимуляции роста клеток и обращению фенотипа *ras*-трансформированных клеток (David T. Dudley, Long Pang, Stuart J. Decker, Alexander J. Bridges and Alan R. Saltiel, PNAS, Vol. 92, 7686, August 1995). Поскольку, как показано ниже, соединения данного изобретения могут ингибировать совокупное действие MEK и ERK, они полезны для лечения таких

заболеваний, как рак, которые характеризуются неконтролируемой пролиферацией клеток и которые, по крайней мере, отчасти, зависят от пути MAPK.

Эпителиальная клеточная киназа (ЕСК) представляет собой рецепторную протеинтирозинкиназу (РРТК), принадлежащую к семейству ЕРН (продуцирующей эритропоэтин гепатомы). Хотя первоначально идентифицированная как тирозинкиназа, специфическая для эпителиальной линии, впоследствии было показано, что ЕСК экспрессируется на эндотелиальных клетках сосудов, клетках гладких мышц и фибробластах. ЕСК является трансмембранным гликопротеином типа I с внеклеточным лигандсвязывающим доменом, состоящим из богатой цистеином области, за которой следуют три повтора фибронектина типа III. Внутриклеточный домен ЕСК обладает каталитическим доменом тирозинкиназы, который инициирует каскад трансдукции сигнала, отражающий функцию ЕСК. ЕСК связывается и впоследствии активируется ее противорецептором, лигандом для Eph-родственной киназы (LERK)-1, который представляет собой продукт гена немедленно раннего ответа, легко индуцируемого неограниченной линией дифференцировки образцом провоспалительными цитокинами, такими как IL-1 или TNF. Было показано, что растворимая LERK-1 стимулирует ангиогенез частично путем стимуляции ЕСК в мышечной модели корнеального ангиогенеза. В отличие от их нормальных двойников, опухолевые клетки различных линий дифференцировки конститутивно экспрессируют LERK-1, и эта экспрессия может дополнительно регулироваться гипоксией и про-

воспалительными цитокинами. Многие из этих опухолевых клеток также экспрессируют ЕСК на более высоких уровнях, чем их нормальные двойники, создавая тем самым возможность аутокринной стимуляции через взаимодействие ЕСК:LERK-1. Повышенная экспрессия как ЕСК, так и LERK-1 коррелируется с трансформацией меланом из неинвазивной горизонтальной фазы роста в очень инвазивные растущие вертикально метастатические меланомы. Считается, что вместе взаимодействие ЕСК:LERK-1 промотирует рост опухоли через их промотирующие рост опухоли и ангиогенное действия. Таким образом, ингибирование тирозинкиназной активности ЕСК, медирующей каскад передачи сигнала, индуцируемый ее связыванием и сшиванием с LERK-1, может быть терапевтически выгодным в случае рака, воспалительных заболеваний и гиперпролиферативных расстройств. Как показано ниже, соединения данного изобретения ингибируют тирозинкиназную активность ЕСК и, следовательно, полезны для лечения вышеупомянутых нарушений.

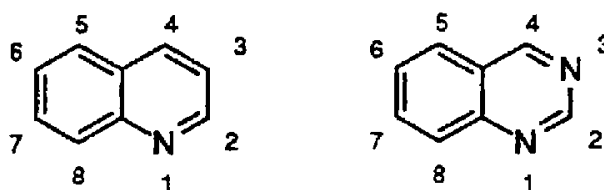
Рост большинства твердых опухолей зависит от ангиогенеза, вовлекающего активацию, пролиферацию и миграцию васкулярных эндотелиальных клеток и их последующую дифференцировку в капиллярные сосуды. Ангиогенизация опухолей дает им доступ к получаемым из крови кислороду и питательным веществам, а также обеспечивает им адекватную перфузию. Следовательно, ингибирование ангиогенеза является важной терапевтической стратегией не только в случае рака, но также в случае ряда хронических заболеваний, таких как ревматоидный артрит,

псориаз, диабетическая ретинопатия, связанная с возрастом макулярная дегенерация и т.д. Опухолевые клетки продуцируют ряд ангиогенных молекул. Фактор васкулярного эндотелиального роста (VEGF) является одним из таких ангиогенных факторов. VEGF, гомодимерный дисульфид-связанный член семейства PDGF, представляет собой специфический для эндотелиальных клеток митоген и вызывает, как известно, сильное увеличение проницаемости эндотелия сосудов в пораженных тканях. VEGF представляет собой также предотвращающий старение фактор выживания для эндотелиальных клеток. Почти все имеющие ядра ткани в теле обладают способностью экспрессии VEGF в ответ на разнообразные стимулы, включающие гипоксию, недостаточность глюкозы, продукты прогрессирующей гликации, воспалительные цитокины и т.д. Усиливающие рост ангиогенные действия VEGF опосредованы преимущественно через его передающий сигнал рецептор, содержащий вставленный домен рецепторной киназы (KDR). Экспрессия KDR является низкой на большинстве эндотелиальных клеток; однако, активация ангиогенными агентами приводит в результате к значительной положительной регуляции KDR на эндотелиальных клетках. Большинство ангиопенизированных кровеносных сосудов экспрессируют высокие уровни KDR. KDR является рецепторной протеинтирозинкиназой с внеклеточным VEGF-связывающим доменом, состоящим из 7 иммуноглобулин-подобных доменов и цитоплазматического домена, содержащего каталитический домен тирозинкиназы, разделенный вставленным районом киназы. Связывание с VEGF вызывает димеризацию KDR,

приводящую в результате к ее аутофосфорилированию и инициации каскада передачи сигнала. Тирозинкиназная активность KDR является важной для медиирования ее функциональных эффектов в качестве рецептора для VEGF. Считается, что ингибирование KDR-опосредованных функциональных эффектов путем ингибирования каталитической активности KDR является важной терапевтической стратегией в лечении сопровождающихся ангиогенезом патологических состояний, включающих рак. Как показано ниже, соединения данного изобретения ингибируют тирозинкиназную активность KDR и, следовательно, полезны для лечения вышеупомянутых патологических состояний.

Кроме вышеупомянутых полезностей, некоторые из соединений данного изобретения полезны для получения других соединений данного изобретения.

Соединения данного изобретения являются некоторыми замещенными 3-цианохинолинами. Во всей данной патентной заявке циклическая система хинолина будет нумероваться, как показано в формуле ниже; показана также нумерация циклической системы хиназолина:



Не было сообщений о том, что 3-цианохинолины обладают биологической активностью в качестве ингибиторов протеинтирозинкиназ. Был описан 3-цианохинолин с заместителем 4-(2-метиланилино), имеющий ингибиторную активность в отношении

желудочной (H^+/K^+)-АТФазы при высоких концентрациях [Ife R.J., et al., *J. Med. Chem.*, 35(18), 3413 (1992)].

Известны хинолины, которые не имеют 3-циано-заместителя в отличие от соединений данного изобретения, не замещены в положении 4, но, как сообщается, являются ингибиторами протеинтирозинкиназ [Gazit A., et al., *J. Med. Chem.*, 39(11), 2170 (1996)]. Ряд хинолинов, имеющих 3-пиридил в качестве заместителя и не имеющие заместителя в положении 4, были описаны в качестве ингибиторов рецепторной киназы тромбоцитарного фактора роста [Dolle R.E., et al., *J. Med. Chem.*, 372, 2627 (1994) и Maguire M.P., et al., *J. Med. Chem.*, 372, 129 (1994)]. Патентная заявка WO 96/09294 описывает ингибиторы протеинтирозинкиназ, которые включают 4-анилинохинолины с большим разнообразием заместителей в положениях 5-8, но которые должны также иметь атом водорода в положении 3. В патенте США 5480883 описаны производные хинолина, которые являются ингибиторами протеинтирозинкиназ, но эти производные не имеют уникальной комбинации заместителей, включающих 3-цианогруппу, содержащуюся в соединениях данного изобретения.

Известно, что, в дополнение к хинолинам, некоторые производные хиназолина, которые сходны, в некоторых отношениях, с соединениями данного изобретения, являются ингибиторами протеинтирозинкиназ. В заявке EP-92305703.8 описаны 4-анилинохиназолины, которые содержат простые заместители, такие как хлор, трифторметил или нитрогруппы, в положениях 5-8.

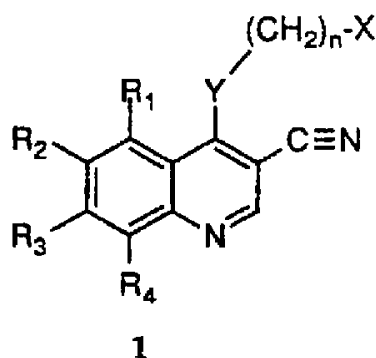
Заявка EP-93300270.1 является подобной, но с гораздо большим разнообразием заместителей, допускаемых теперь в положениях 5-8. В заявке WO-9609294 описаны соединения со сходными заместителями в положениях 5-8 и с заместителем в положении 4, состоящим из некоторых полициклических кольцевых систем. Некоторые хиназолины с простыми заместителями описаны также в заявках WO-9524190, WO-9521613 и WO-9515758. Заявки EP-93309680.2 и WO-9523141 охватывают подобные производные хиназолина, в которых арильная группа, присоединенная в положении 4, может представлять различные гетероциклические кольцевые структуры. Заявка EP-94305195.3 описывает некоторые производные хиназолина, которые имеют алкеноиламино и алкиноиламиногруппы среди заместителей в положении 6 и атом галогена в положении 7. В заявке WO-9519774 описаны соединения, в которых один или несколько атомов углерода в положениях 5-8 могут быть заменены гетероатомами, что приводит к большому разнообразию бициклических систем, в которых левое кольцо является 5- и 6-членным гетероциклическим кольцом; кроме того, различные заместители допускаются на левом кольце. В заявке EP-682027-A1 описаны некоторые пирролопиримидиновые ингибиторы протеинтирозинкиназ. В заявке WO-9519970 описаны соединения, в которых левое ароматическое кольцо основной структуры хиназолина заменено большим разнообразием различных гетероциклических колец, так, что полученные ингибиторы являются трициклическими. В заявке WO-94305194.6 описаны хиназолины, в которых дополнительное 5- или 6-членное

гетероциклическое кольцо с необязательным замещением сконденсировано в положениях 5 и 6.

Помимо вышеупомянутых патентных заявок, целый ряд публикаций описывают 4-анилинохиназолины: Fry, D.W., et al., *Science*, 265, 1093 (1994), Rewcastle G.W., et al., *J. Med. Chem.*, 38, 3482 (1995) и Bridges, A.J., et al., *J. Med. Chem.*, 39, 267 (1996). Нет никаких публикаций, которые описывают 3-цианохинолины в качестве ингибиторов РТК.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение предоставляет соединения формулы 1:



в которой

X представляет циклоалкил из 3-7 атомов углерода, который может быть необязательно замещен одним или несколькими группами алкила из 1-6 атомов углерода; или представляет кольцо пиридинила, пиримидинила или фенила; причем кольцо пиридинила, пиримидинила или фенила может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенным заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила из 1-6 атомов углерода, алкенила из 2-6 атомов углерода,

да, алкинила из 2-6 атомов углерода, азидо, гидроксипалкила из 1-6 атомов углерода, галогенметила, алкоксиметила из 2-7 атомов углерода, алканоилоксиметила из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, гидроксид, трифторметила, циано, нитро, карбокси, карбоалкокси из 2-7 атомов углерода, карбоалкила из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенила, тиофенокси, бензоила, бензила, амино, алкиламино из 1-6 атомов углерода, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, фениламино, бензиламино, алканоиламино из 1-6 атомов углерода, алкеноиламино из 3-8 атомов углерода, алкиноиламино из 3-8 атомов углерода и бензоиламино;

n равно 0-1;

Y обозначает -NH-, -O-, -S- или -NR-;

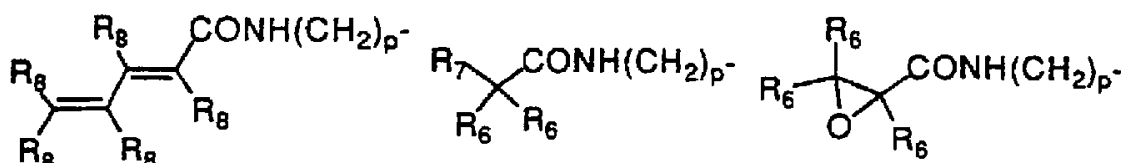
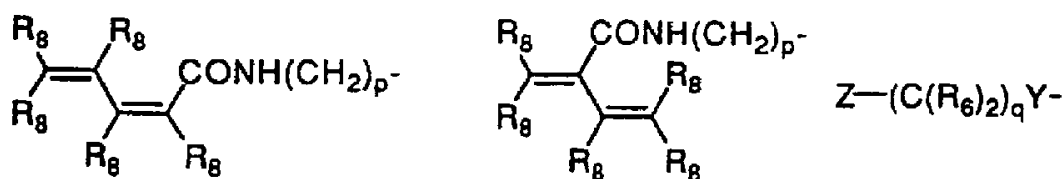
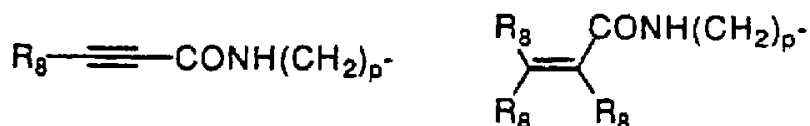
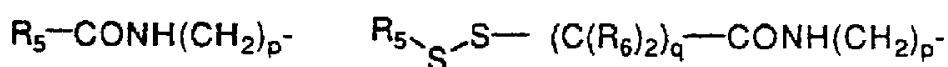
R обозначает алкил из 1-6 атомов углерода;

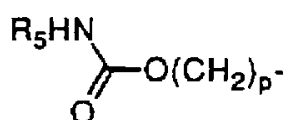
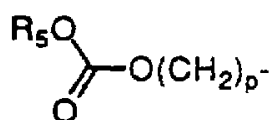
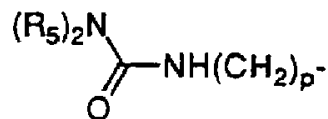
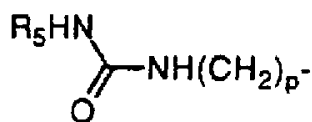
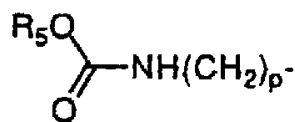
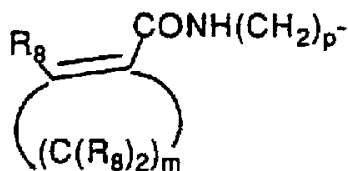
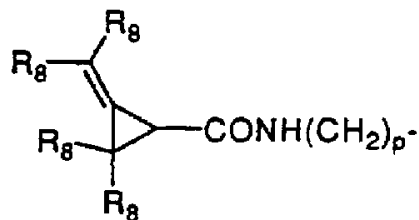
R₁, R₂, R₃ и R₄ обозначают каждый, независимо, водород, галоген, алкил из 1-6 атомов углерода, алкенил из 2-6 атомов углерода, алкинил из 2-6 атомов углерода, алкенилокси из 2-6 атомов углерода, алкинилокси из 2-6 атомов углерода, гидроксиметил, галогенметил, алканоилокси из 1-6 атомов углерода, алкеноилокси из 3-8 атомов углерода, алкиноилокси из 3-8 атомов углерода, алканоилоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкеноилоксиметил из 4-9 атомов углерода, алкиноилоксиметил из 4-9 атомов углерода, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода,

да, алкилсульфинил из 1-6 атомов углерода, алкилсульфонил из 1-6 атомов углерода, алкилсульфонамидо из 1-6 атомов углерода, алкенилсульфонамидо из 2-6 атомов углерода, алкинилсульфонамидо из 2-6 атомов углерода, гидроксид, трифторметил, циано, нитро, карбокси, карбоалкокси из 2-7 атомов углерода, карбоалкил из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенил, тиофенокси, бензил, амин, гидроксид, алкоксиамино из 1-4 атомов углерода, алкиламино из 1-6 атомов углерода, диалкиламино из 2-12 атомов углерода,

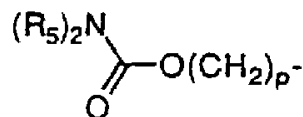
аминоалкил из 1-4

атомов углерода, N-алкиламиноалкил из 2-7 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-14 атомов углерода, фениламино, бензиламино,





или



R₅ обозначает алкил из 1-6 атомов углерода, алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, фенил или фенил, необязательно замещенный одним или несколькими из атомов галогена, алкокси из 1-6 атомов углерода, трифторметила, амино, нитро, циано или алкила из 1-6 атомов углерода;

R₆ обозначает водород, алкил из 1-6 атомов углерода или алкенил из 2-6 атомов углерода;

R₇ обозначает хлор или бром;

R₈ обозначает водород, алкил из 1-6 атомов углерода, аминок-алкил из 1-6 атомов углерода, N-алкиламиноалкил из 2-9 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-12 атомов углерода, N-циклоалкиламиноалкил из 4-12 атомов углерода, N-циклоалкил-N-алкиламиноалкил из 5-18 атомов углерода, N,N-дициклоалкиламиноалкил из 7-18 атомов углерода, морфолино-N-алкил, в котором алкильная группа со-

держит 1-6 атомов углерода, пиперидино-N-алкил, в котором алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, N-алкилпиперидино-N-алкил, в котором каждая алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, азициклоалкил-N-алкил из 3-11 атомов углерода, гидроксialкил из 1-6 атомов углерода, алкоксialкил из 2-8 атомов углерода, карбокси, карбоалкокси из 1-6 атомов углерода, фенил, карбоалкил из 2-7 атомов углерода, хлор, фтор или бром;

Z обозначает амино, гидроксi, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкиламино, в котором алкильный фрагмент имеет 1-6 атомов углерода, диалкиламино, в котором каждый из алкильных фрагментов имеет 1-6 атомов углерода, морфолино, пиперазино, N-алкилпиперазино, в котором алкильный фрагмент имеет 1-6 атомов углерода, или пирролидино;

m равно 1-4, q равно 1-3 и p равно 0-3;

любые из заместителей R_1 , R_2 , R_3 или R_4 , которые расположены на соседних атомах углерода, могут вместе быть двухвалентным радикалом $-O-C(R_8)_2-O-$;

или его фармацевтически приемлемые соли при условии, что, когда Y обозначает $-NH-$, R_1 , R_2 , R_3 и R_4 обозначают водород и n равно 0, X не является 2-метилфенилом.

Фармацевтически приемлемыми солями являются соли, образованные из таких органических и неорганических кислот, как: уксусная, молочная, лимонная, винная, янтарная, малеиновая, малоновая, глюконовая, хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, азотная, серная, метансульфоновая и

подобные известные приемлемые кислоты.

Алкильная часть заместителей алкила, алкокси, алканоилокси, алкоксиметила, алканоилоксиметила, алкилсульфинила, алкилсульфонила, алкилсульфонамидо, карбоалкокси, карбоалкила, алканоиламино, аминоалкила, алкиламиноалкила, N,N-дициклоалкиламиноалкила, гидроксипалкила и алкоксипалкила включает как прямую цепь, так и разветвленные углеродные цепи. Циклоалкильные части заместителей N-циклоалкил-N-алкиламиноалкила и N,N-дициклоалкиламиноалкила включают как простые карбоциклы, так и карбоциклы, содержащие алкильные заместители. Алкенильные части заместителей алкенила, алкеноилоксиметила, алкенилокси, алкенилсульфонамидо включают как прямую цепь, так и разветвленные углеродные цепи и одну или несколько ненасыщенных связей. Алкинильные части заместителей алкинила, алкиноилоксиметил, алкинилсульфонамидо, алкинилокси включают как прямую цепь, так и разветвленные углеродные цепи и одну или несколько ненасыщенных связей. Карбокси определяется как радикал $-CO_2H$. Карбоалкокси из 2-7 атомов углерода определяется как радикал $-CO_2R''$, где R'' обозначает алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Карбоалкил определяется как радикал $-COR''$, где R'' обозначает алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Алканоилокси определяется как радикал $-OCOR''$, где R'' обозначает алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Алканоилоксиметил определяется как радикал $R''CO_2CH_2-$, где R'' обозначает алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Алкоксиметил определяется как радикал $R''OCH_2-$, где R'' обозначает ал-

кильный радикал из 1-6 атомов углерода. Алкилсульфинил определяется как радикал $R''SO-$, где R'' обозначает алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Алкилсульфонил определяется как радикал $R''SO_2-$, где R'' обозначает алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. Алкилсульфонамидо, алкенилсульфонамидо, алкинилсульфонамидо определяются как радикал $R''SO_2NH-$, где R'' обозначает алкильный радикал из 1-6 атомов углерода, алкенильный радикал из 2-6 атомов углерода или алкинильный радикал из 2-6 атомов углерода, соответственно. N-алкилкарбамоил определяется как радикал $R''NHCO-$, где R'' обозначает алкильный радикал из 1-6 атомов углерода. N,N-диалкилкарбамоил определяется как радикал $R''R'NCO-$, где R'' обозначает алкильный радикал из 1-6 атомов углерода, R' обозначает алкильный радикал из 1-6 атомов углерода и R' и R'' могут быть одинаковыми или различными. Когда X является замещенным, он предпочтительно является моно-, ди- или тризамещенным, причем наиболее предпочтительно он является монозамещенным. Предпочтительно, чтобы из заместителей R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , по меньшей мере, один был водородом и, наиболее предпочтительно, чтобы два или три были водородом. Азациклоалкил-N-алкильный заместитель обозначает моноциклический гетероцикл, который содержит атом азота, на котором находится в качестве заместителя прямой или разветвленный алкильный радикал. Морфолино-N-алкильный заместитель представляет собой кольцо морфолина, замещенное на атоме азота прямым или разветвленным алкильным радикалом. Пиперидино-N-алкильный заместитель представляет

собой кольцо пиперидина, замещенное на одном из атомов азота прямым или разветвленным алкильным радикалом. N-алкилпиперидино-N-алкильный заместитель представляет собой кольцо пиперидина, замещенное на одном из атомов азота прямой или разветвленной алкильной группой и на другом атоме азота прямым или разветвленным алкильным радикалом.

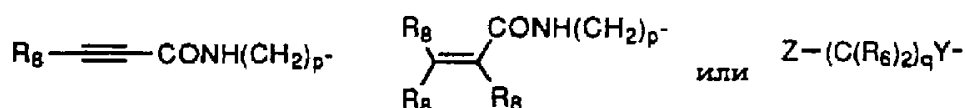
Когда любая группа содержит алкильную часть, эта алкильная часть содержит предпочтительно 1-6 атомов углерода, более предпочтительно 1-4 атома углерода, в частности, представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Когда любая группа содержит алкенильную или алкинильную часть, эта алкенильная или алкинильная часть содержит предпочтительно 2-6 атомов углерода, более предпочтительно 2-4 атома углерода.

Соединения данного изобретения могут содержать асимметричный углерод; в таких случаях, соединения данного изобретения включают рацемат и индивидуальные R и S энантиомеры, и в случае, когда имеется более одного асимметричного углерода, индивидуальные диастереомеры, их рацематы и индивидуальные энантиомеры.

Особенно предпочтительными соединениями данного изобретения являются соединения, в которых X является необязательно замещенным фенилом, или их фармацевтически приемлемые соли, в частности, X является кольцом фенила, которое может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенным заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила из

1-6 атомов углерода, алкенила из 2-6 атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов углерода, азидо, гидроксипалкила из 1-6 атомов углерода, галогенметила, алкоксиметила из 2-7 атомов углерода, алканосилоксиметила из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, гидроксип, трифторметила, циано, нитро, карбокси, карбоалкокси из 2-7 атомов углерода, карбоалкила из 2-7 атомов углерода, феноксип, фенила, тиофеноксип, бензоила, бензила, амино, алкиламино из 1-6 атомов углерода, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, фениламино, бензиламино, алканосиламино из 1-6 атомов углерода, алкеносиламино из 3-8 атомов углерода, алкиносиламино из 3-8 атомов углерода и бензоиламино. Наиболее предпочтительно X представляет собой фенил, необязательно моно-, ди- или тризамещенный галогеном.

Y предпочтительно представляет собой группу -NH-. Группа n предпочтительно равна 0. Группы R₁ и R₄ предпочтительно обозначают водород. Группа R₂ предпочтительно обозначает

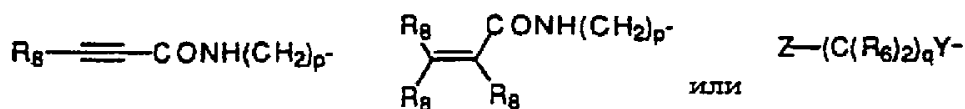


Группа R₃ предпочтительно обозначает водород, алкокси из 1-6 атомов углерода или Z-(C(R₆)₂)_qY-. Группа R₆ предпочтительно обозначает водород или алкил из 1-6 атомов углерода. Группа R₈ обозначает предпочтительно водород, алкил из 1-6 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-12 атомов углерода или морфолино-N-алкил, где алкил содержит 1-6 атомов углерода. Группа Z предпочтительно обозначает диалкиламин, в которой

каждый из алкильных фрагментов содержит 1-6 атомов углерода, или морфолино. Группа q предпочтительно обозначает 2, 3 или 4.

Все предпочтительные группы или фрагменты могут быть выбраны независимо из любых других предпочтительных групп.

Предпочтительной подгруппой соединений данного изобретения являются соединения формулы 1, в которой X представляет собой фенильное кольцо, которое может быть необязательно моно-, ди- или тризамещенным заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила из 1-6 атомов углерода, алкенила из 2-6 атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов углерода, азидо, гидроксипалкила из 1-6 атомов углерода, галогенметила, алкоксиметила из 2-7 атомов углерода, алканоглоксиметила из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, гидрокси, трифторметила, циано, нитро, карбокси, карбоалкокси из 2-7 атомов углерода, карбоалкила из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенила, тиофенокси, бензоила, бензила, амина, алкиламино из 1-6 атомов углерода, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, фениламино, бензиламино, алканоглоламино из 1-6 атомов углерода, алкеноиламино из 3-8 атомов углерода, алкиноиламино из 3-8 атомов углерода и бензоиламино; n равно 0-1; Y обозначает -NH-; R₁ и R₄ обозначают водород; R₂ обозначает



R₃ обозначает водород, алкокси из 1-6 атомов углерода или

$Z-(C(R_6)_2)_qY-$; R_6 обозначает водород или алкил из 1-6 атомов углерода; R_8 обозначает водород, алкил из 1-6 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-12 атомов углерода или морфолино-N-алкил, в которой алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода;

Z обозначает диалкиламино, в котором каждая из алкильных групп содержит 1-6 атомов углерода, или морфолино;

q = 1-4 и p = 0-3; или их фармацевтически приемлемые соли.

Получение соединений данного изобретения, охватываемых формулой 5, описано ниже на схеме А, где Y и n имеют описанные выше значения и X' представляет циклоалкил или фенил, несвязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила из 1-6 атомов углерода, алкенила из 2-6 атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов углерода, галогенметила, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, трифторметила, циано, нитро, карбоалкила из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенила, тифенокси, бензила, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, R_1' , R_2' , R_3' и R_4' обозначают каждый, независимо, водород, галоген, алкил из 1-6 атомов углерода, алкенил из 2-6 атомов углерода, алкинил из 2-6 атомов углерода, алкенилокси из 2-6 атомов углерода, алкинилокси из 2-6 атомов углерода, галогенметил, алкоксиметил из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, алкилсульфинил из 1-6 атомов углерода, алкилсульфонил из 1-6 атомов углерода, алкилсульфонамидо из

1-6 атомов углерода, трифторметил, циано, нитро, карбокси, карбоалкил из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенил, тифенок-
си, бензил, алкоксиамино из 1-4 атомов углерода, диалкилами-
но из 2-12 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкил из 3-14
атомов углерода, фениламино, бензиламино, N-алкилкарбамоил
из 1-6 атомов углерода, N,N-диалкилкарбамоил из 2-12 атомов
углерода. Любые из заместителей R_1' , R_2' , R_3' или R_4' , которые
расположены на соседних атомах углерода, могут быть вместе
двухвалентным радикалом $-O-C(R_8)_2O-$. В соответствии с после-
довательностью реакций, показанной на схеме А, сложным эфи-
ром хинолин-3-карбоновой кислоты формулы 2 гидролизуют осно-
ванием давая карбоновую кислоту формулы 3. Группу карбоновой
кислоты 3 превращают в ацилимидазол нагреванием ее с карбо-
нилдиимидазолом в инертном растворителе, таком как диметил-
формаид (ДМФ), с последующим добавлением аммиака с получе-
нием амида 4. Дигидратация амидной функциональной группы ди-
гидратирующим агентом, таким как трифторуксусный ангидрид в
пиридине, пентоксид фосфора в инертном растворителе или
т.п., дает 3-цианохинолины 5 данного изобретения. В тех слу-
чаях, когда любые промежуточные продукты имеют асимметричный
атом углерода, они могут быть использованы в виде рацемата
или в виде индивидуальных R или S энантиомеров, и в этом слу-
чае соединения данного изобретения будут в рацемической форме
или в виде R- или S-оптически активных форм, соответственно.
Сложные эфиры хинолин-3-карбоновых кислот формулы 2, хинолин-
3-карбоновые кислоты формулы 3 и амиды хинолин-3-карбоновых

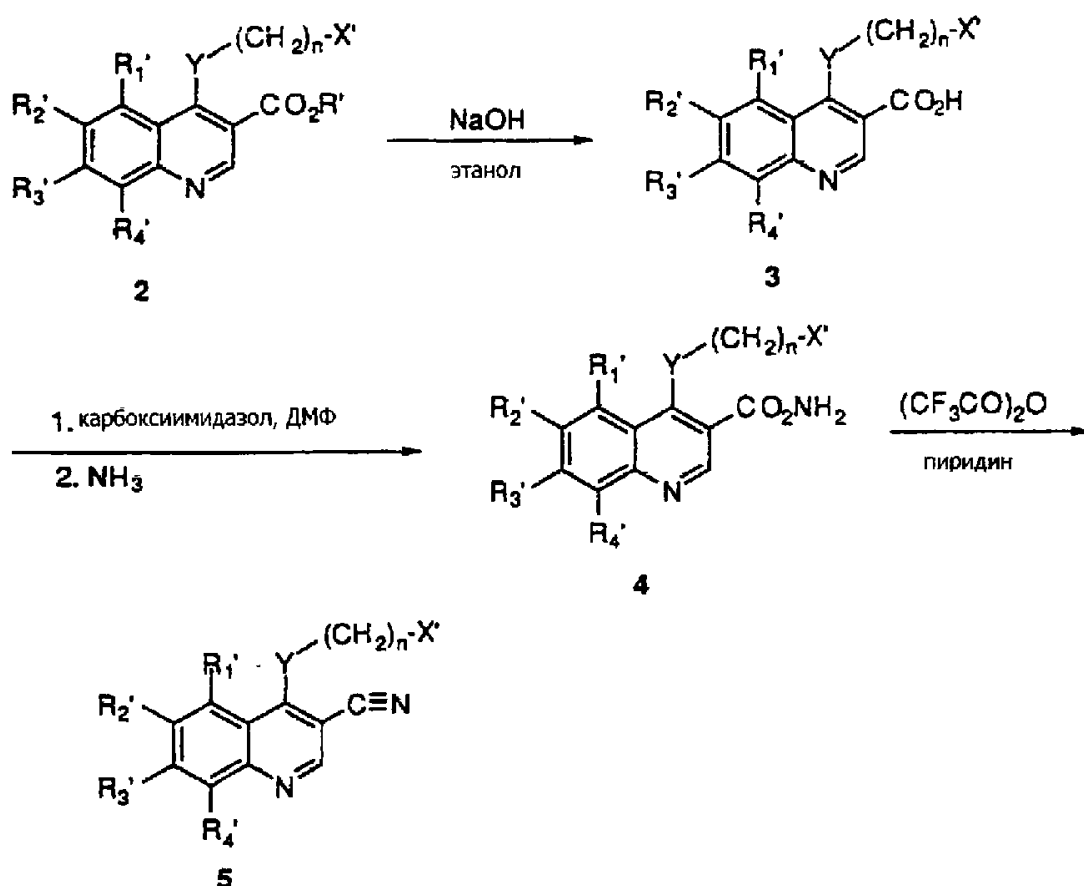
кислот формулы 4, необходимые для получения соединений данного изобретения, являются либо уже известными в данной области, либо могут быть получены при помощи процедур, известных в этой области, как подробно описано в следующих ссылках:

Sarges, Reinhard; Gallagher, Andrea; Chambers, Timothy J.; Yeh, Li An, *J. Med. Chem.*, 36, 2828 (1993); Savini, Luisa; Massarelli, Paola; Pellerano, Cesare; Bruni, Giancarlo, *Farmaco*, 48(6), 805 (1993); Ife, Robert J.; Brown, Thomas H., Keeling, David J.; Leach, Colin, *J. Med. Chem.*, 35, 3413 (1992); Hanifin, J. William; Capuzzi, Rosemary; Cohen, Elliott, *J. Med. Chem.*, 12(5), 1096 (1969); Marecki, Paul E.; Bambury, Ronald E., *J. Pharm. Sci.*, 73(8), 1141 (1984); Pellerano, C.; Savini, L.; Massarelli, P.; Bruni, G.; Fiaschi, A.I., *Farmaco*, 45(3), 269, (1990); Marecki, Paul E.; Bambury, Ronald E., *J. Pharm. Sci.*, 73(8), 114 (1984); патентная заявка WO 8908105; патент США 4343804; патент США 3470186.

RU 2202551 C2

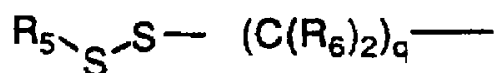
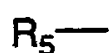
RU 2202551 C2

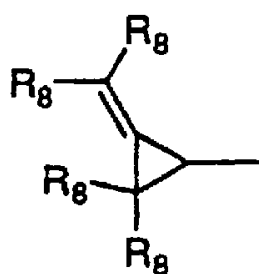
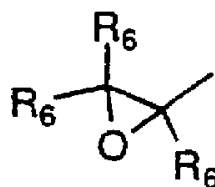
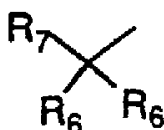
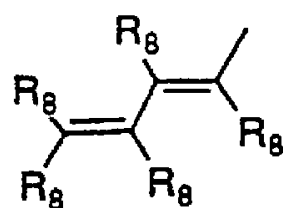
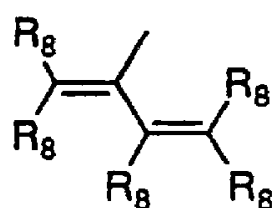
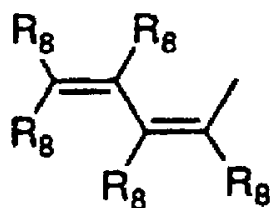
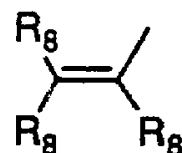
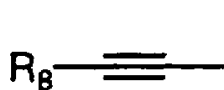
СХЕМА А



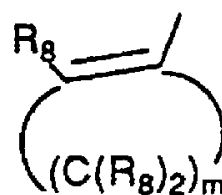
Получение соединений данного изобретения, охватываемых формулой 10 и формулой 11, описано ниже на схеме В, где Y, p и n имеют определенные выше значения. X'' выбран из группы, состоящей из циклоалкила или фенила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила из 1-6 атомов углерода, алкенила из 2-6 атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов углерода, галогенметила, алкоксиметила из 2-7 атомов углерода, алканоилюксиметила из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, трифторметила, циано, нитро, карбокси, карбоалкокси из 2-7 атомов углерода, карбоалкила из 2-7 атомов углерода, фе-

нокси, фенила, тиафенокси, бензоила, бензила, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, фениламино, бензиламино, алканаиламино из 1-6 атомов углерода, алкеноиламино из 3-8 атомов углерода, алкиноиламино из 3-8 атомов углерода и бензиламино. Каждый R_9 представляет независимо водород, фенил или алкил из 1-6 атомов углерода. Фрагменты $(R_{10})_k$ представляют 1-3 заместителя на ароматическом кольце, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила из 1-6 атомов углерода, алкенила из 2-6 атомов углерода, алкинила из 2-6 атомов углерода, алкенилокси из 2-6 атомов углерода, алкинилокси из 2-6 атомов углерода, галогенметила, алкоксиметила из 2-7 атомов углерода, алкокси из 1-6 атомов углерода, алкилтио из 1-6 атомов углерода, алкилсульфинила из 1-6 атомов углерода, алкилсульфонила из 1-6 атомов углерода, трифторметила, циано, нитро, карбокси, карбоалкила из 2-7 атомов углерода, фенокси, фенила, тиафенокси, бензила, алкоксиамино из 1-4 атомов углерода, диалкиламино из 2-12 атомов углерода, N,N-диалкиламиноалкила из 3-14 атомов углерода, фениламино, бензиламино, N-алкилкарбамоила из 1-6 атомов углерода, N,N-диалкилкарбамоила из 2-12 атомов углерода. R_{11} представляет собой радикал и выбран из группы:





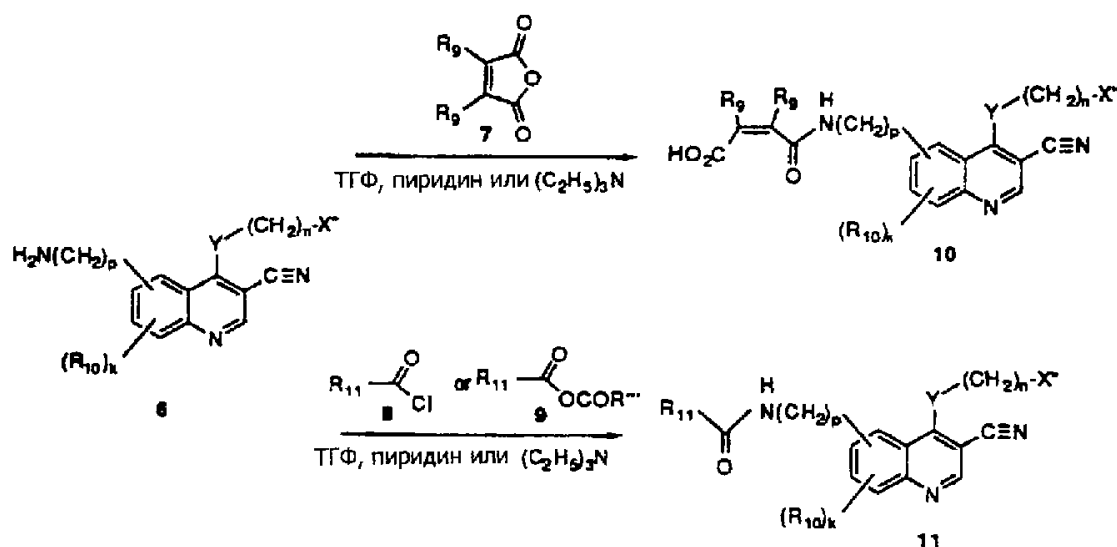
и



где q , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 имеют описанные выше значения. R''' представляет собой алкил из 1-6 атомов углерода, предпочтительно изобутил. В соответствии с последовательностью реакций, изображенной на схеме В, ацилирование **6** либо хлорангидридом кислоты формулы **8**, либо смешанным ангидридом формулы **9** (который получают из соответствующей карбоновой кислоты в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ), в присутствии органического основания, такого как пиридин, триэтиламин или N-метилморфолин, дает соединения данного

изобретения, представленные формулой **11**. В тех случаях, когда **8** или **9** имеют асимметричный атом углерода, они могут использоваться в виде рацемата или в виде индивидуальных энантиомеров R или S, и в этом случае соединения изобретения будут в рацемической форме или в R- или S-оптически активных формах, соответственно. Ацилирование **6** циклическим ангидридом формулы **7** в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, в присутствии основного катализатора, такого как пиридин или триэтиламин, дает соединения изобретения формулы **10**. Соединения формулы **6** с $p = 0$ могут быть получены из ароматических нитрозамещенных соединений восстановлением нитрогруппы восстанавливающим агентом, таким как железо и хлорид аммония в спирте, гидросульфит натрия в водной смеси или т.п.

СХЕМА В

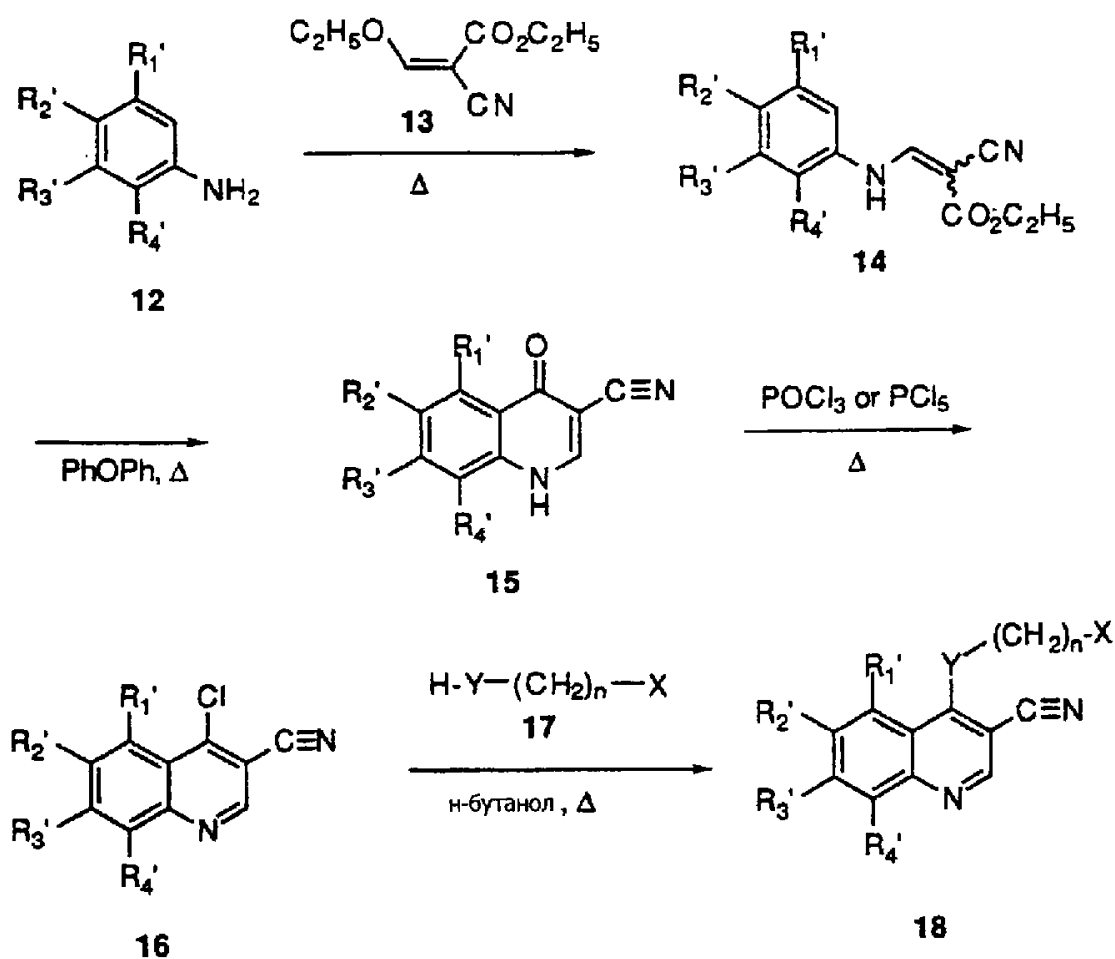


Получение соединений данного изобретения, охватываемых формулой **18**, описано ниже на схеме С, где X, Y, n, R₁', R₂', R₃' и R₄' имеют описанные выше замечания. Замещенный

анилин формулы 12 нагревают с растворителем или без растворителя с реагентом 13 с получением промежуточного соединения 14 в виде смеси изомеров. Термолиз 14 в высококипящем растворителе, таком как дифениловый эфир, при 200-350°C дает 3-цианохинолины формулы 15; эти промежуточные соединения могут также существовать в таутомерной форме 4-гидрокси-хинолинов. В тех случаях, когда R_4' является атомом водорода, промежуточное соединение 15 может образовываться в виде смеси двух региоизомеров. Эти изомеры могут быть разделены способами, хорошо известными в данной области, в том числе, но не только, фракционной кристаллизацией и хроматографическими способами. Затем разделенные изомеры могут превращаться отдельно в соединения данного изобретения. Альтернативно, изомеры могут разделяться на более поздней стадии синтеза. Нагревание соединений 15 с растворителем или без растворителя с хлорирующим агентом, таким как оксихлорид фосфора или пентахлорид фосфора, дает 4-хлор-3-цианохинолины формулы 16. Конденсация 16 с нуклеофильным аминным, анилиновым, меркаптановым, тиофенольным, фенольным или спиртовым реагентом формулы 17 дает 3-циансхинолины данного изобретения формулы 18; данная конденсация может быть ускорена нагреванием реакционной смеси или использованием основных катализаторов, таких как триалкиламины, гидрид натрия в инертном растворителе, алкоксиды натрия или калия в спиртовых растворителях и т.п. В тех случаях, когда заместители X , R_1' , R_2' , R_3' и R_4' могут вносить асимметричный атом углерода, эти промежуточные

продукты могут использоваться в виде рацемата или в виде индивидуальных энантиомеров R и S, и в этом случае соединения изобретения будут в рацемической форме или в R- или S-оптически активных формах, соответственно. В случаях, когда заместители X, R₁', R₂', R₃' и R₄' могут вносить более одного асимметричного атома углерода, могут присутствовать диастереомеры; они могут быть разделены способами, известными в данной области, включающими, но не ограничивающими ими, фракционную кристаллизацию и хроматографические способы.

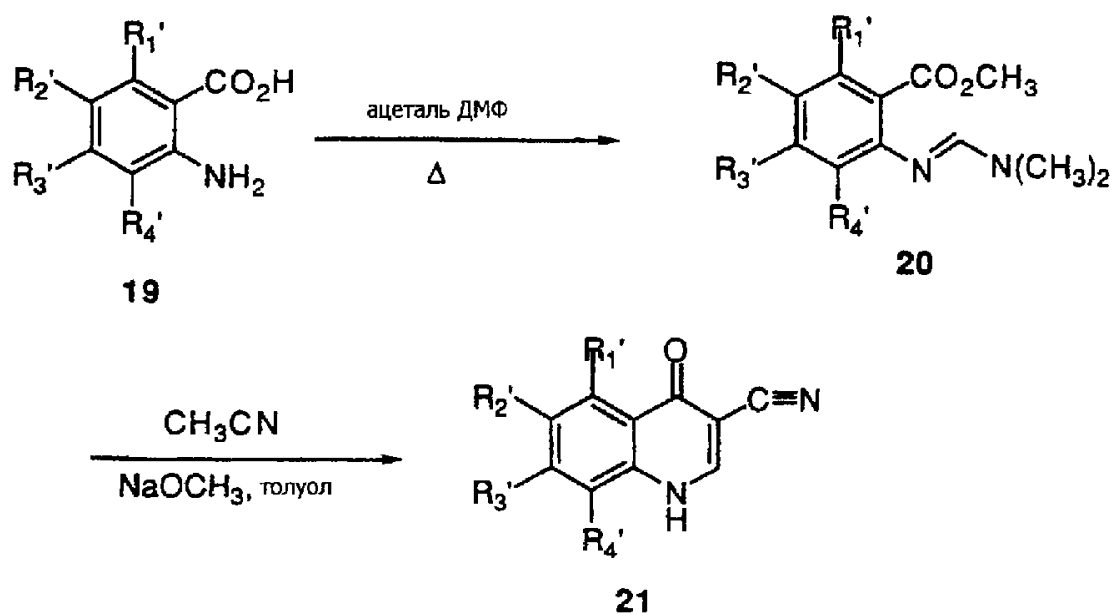
СХЕМА С



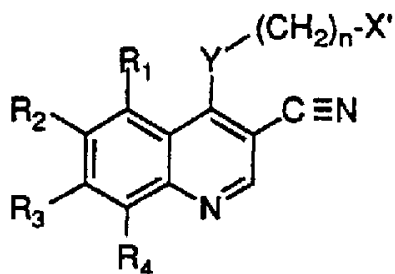
Получение промежуточного соединения 21 (идентичного промежуточному соединению 15 схемы С) может быть также вы-

полнено, как описано на схеме D. Нагревание замещенного анилина формулы **19** с диметилацеталем диметилформамида с растворителем или без растворителя дает промежуточные соединения формулы **20**. Реакция **20** с одним-десятью эквивалентами ацетонитрила с использованием основания, такого как метоксид натрия или аналогичные, в инертном растворителе дает 3-цианохинолины **21** или их 3-циано-4-гидроксихинолиновые таутомеры, которые могут быть превращены в соединения данного изобретения с использованием процедур, показанных на схеме C.

СХЕМА D



Формула **22** приведена ниже, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n и X' имеют описанные выше значения.



22

Когда один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22 является нитрогруппой, она может быть превращена в соответствующую аминогруппу восстановлением с использованием восстанавливающего агента, такого как железо в уксусной кислоте.

Когда один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22 являются аминогруппой, она может быть превращена в соответствующую диалкиламиногруппу из 2-12 атомов углерода алкилированием, по крайней мере, двумя эквивалентами алкилгалогенида из 1-6 атомов углерода нагреванием в инертном растворителе.

Когда один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22 являются метоксигруппой, она может быть превращена в соответствующую гидроксигруппу реакцией с деметилирующим агентом, таким как трибромид бора в инертном растворителе или нагреванием с хлоридом пиридиния с растворителем или без растворителя.

Если один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22 являются аминогруппой, она может быть превращена в соответствующую алкилсульфонамидо-, алкенилсульфонамидо- или алкилсульфонамидогруппу из 2-6 атомов углерода реакцией с ал-

килсульфонилхлоридом, алкенилсульфонилхлоридом или алкинил-сульфонилхлоридом, соответственно, в инертном растворителе с использованием основного катализатора, такого как триэтил-амин или пиридин. Альтернативно, если один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы **22** являются аминогруппой, она может быть превращена в соответствующую алкенилсульфонамидогруппу реакцией с реагентом $Cl-C(R'_6)_2-CHR'_6SO_2Cl$, где R'_6 является водородом или алкилом из 1-4 атомов углерода, в инертном растворителе с использованием избытка органического основания, такого как триэтиламин.

Если два из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы **22** являются соседними метокситруппами, соответствующее соединение с соседними гидроксигруппами может быть получено с использованием деме-тилирующего агента, такого как трибромид бора в инертном растворителе или нагреванием с хлоридом пиридиния с раство-рителем или без растворителя.

Если два из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы **22** являются соседними гидроксигруппами, они могут быть превращены в соедине-ние, где вместе две соседние группы R_1 , R_2 , R_3 или R_4 являются двухвалентным радикалом $-O-C(R_8)_2-O-$, где R_8 имеет описанные выше значения, реакцией с реагентом $J-C(R_8)_2-J$, где J обозна-чает хлор, бром или йод, и каждый J может быть одним и тем же или J могут быть различными, с использованием основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия в инертном рас-творителе и нагреванием, если требуется.

Если один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы **22**

являются аминотрлпой, она может быть превращена в соответствующую алкиламинотрлпу из 1-6 атомов углерода алкилированием одним эквивалентом алкилгалогенида из 1-6 атомов углерода нагреванием в инертном растворителе или восстановительным алкилированием с использованием альдегида из 1-6 атомов углерода и восстанавливающего агента, такого как цианоборгидрид натрия, в протонном растворителе, таком как вода или спирт, или их смеси.

Если один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22 являются гидрокситрлпой, она может быть превращена в соответствующую алкансилокситрлпу из 1-6 атомов углерода реакцией с подходящим хлорангидридом, ангидридом или смешанным ангидридом карбоновой кислоты в инертном растворителе с использованием пиридина или триалкиламина в качестве катализатора.

Если один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22 являются гидрокситрлпой, она может быть превращена в соответствующую алкеносилокситрлпу из 1-6 атомов углерода реакцией с подходящим хлорангидридом, ангидридом или смешанным ангидридом карбоновой кислоты в инертном растворителе с использованием пиридина или триалкиламина в качестве катализатора.

Если один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22 являются гидрокситрлпой, она может быть превращена в соответствующую алкиносилокситрлпу из 1-6 атомов углерода реакцией с подходящим хлорангидридом, ангидридом или смешанным

ангидридом карбоновой кислоты в инертном растворителе с использованием пиридина или триалкиламина в качестве катализатора.

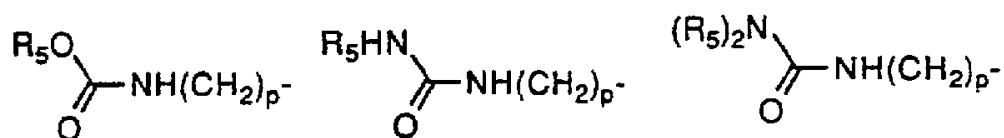
Если один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22 являются карбокси- или карбоалкоксигруппой из 2-7 атомов углерода, она может быть превращена в соответствующую гидроксиметильную группу восстановлением подходящим восстанавливающим агентом, таким как боран, боргидрид лития или литий-алюминийгидрид в инертном растворителе; гидроксиметильная группа, в свою очередь, может быть превращена в соответствующую галогенметильную группу реакцией в инертном растворителе с галогенирующим реагентом, таким как трибромид фосфора, с получением бромметильной группы, или пентахлорид фосфора с получением хлорметильной группы. Гидроксиметильная группа может ацилироваться подходящим хлорангидридом кислоты, ангидридом или смешанным ангидридом в инертном растворителе с использованием пиридина или триалкиламина в качестве катализатора, давая соединения данного изобретения с соответствующими алканоилоксиметильной группой из 2-7 атомов углерода, алкеноилоксиметильной группой из 2-7 атомов углерода или алкиноилоксиметильной группой из 2-7 атомов углерода.

Если один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22 являются галогенметильной группой, она может быть превращена в алкоксиметильную группу из 2-7 атомов углерода вытеснением атома галогена алкоксидом натрия в инертном растворителе.

Если один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22

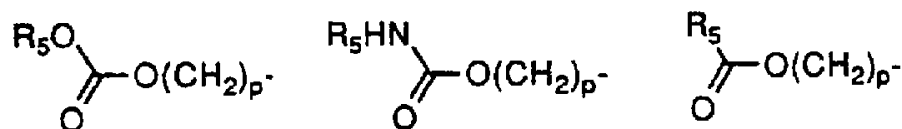
являются галогенметильной группой, она может быть превращена в аминотетильную группу, N-алкиламинотетильную группу из 2-7 атомов углерода или N,N-диалкиламинотетильную группу из 3-14 атомов углерода вытеснением атома галогена аммиаком, первичным или вторичным амином, соответственно, в инертном растворителе.

Если один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22 являются $H_2N(CH_2)_p$ -группой, она может быть превращена в соответствующие группы:



где R_5 и p имеют описанные выше значения, реакцией с фосгеном в инертном растворителе, таком как толуол, в присутствии основания, такого как пиридин, с получением изоцианата, который, в свою очередь, обрабатывают избытком спирта R_5-OH или амином R_5-NH_2 или $(R_5)_2NH$, соответственно.

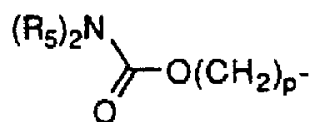
Если один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22 являются $HO-(CH_2)_p$ -группой, она может быть превращена в соответствующие группы:



где R_5 и p имеют описанные выше значения, реакцией в инертном растворителе с использованием основного катализатора, такого как пиридин, с соответствующим алкил- или фенилхлорформиа- том, $R_5-OCOCl$, алкил- или фенил-замещенным изоцианатом,

$R_5-N=C=O$, или алкил- или фенил-замещенным хлорангидридом карбоновой кислоты, R_5-COCl , соответственно.

Если один или несколько из R_1 , R_2 , R_3 или R_4 формулы 22 являются $HO-(CH_2)_p$ -группой, она может быть превращена в соответствующую группу:



где R_5 и p имеют описанные выше значения, реакцией в инертном растворителе с использованием основного катализатора, такого как пиридин, с реагентом $(R_5)_2NCOCl$.

Способы получения соединений формулы 1 образуют дополнительные аспекты данного изобретения.

Характерные соединения данного изобретения оценивали в нескольких стандартных фармакологических тест-процедурах, которые показали, что соединения изобретения обладают значительной активностью в качестве ингибиторов протеинтирозинкиназы и являются антипролиферативными агентами. На основании активности, показанной в стандартных фармакологических тест-процедурах, соединения изобретения полезны в качестве противоопухолевых агентов. Используемые тест-процедуры и полученные результаты показаны ниже.

Ингибирование рецепторной киназы эпидермального фактора роста (EGF-R, экстракт мембран).

Характерные соединения изобретения оценивали на их способность ингибировать фосфорилирование тирозинового остатка

пептидного субстрата, катализируемое ферментом рецепторной киназой эпидермального фактора роста, в стандартной фармакологической тест-процедуре, описанной ниже. Пептидный субстрат (RR-SRC) имеет последовательность arg-arg-leu-ile-glu-asg-ala-glu-tyr-ala-ala-arg-gly. Фермент был получен в виде экстракта мембран клеток A431 (American Type Culture Collection, Rockville, MD). Клетки A431 выращивали в колбах T175 до 80% конфлюэнтности. Клетки промывали дважды забуференным фосфатом солевым раствором (PBS) без Ca^{2+} . Колбы вращали в течение 1,5 часов в 20 мл PBS с 1,0 мМ этилендиаминтетрауксусной кислотой (EDTA) при комнатной температуре и центрифугировали при 600 g в течение 10 минут. Клетки солибилизировали в 1 мл на 5×10^6 клеток холодного лизисного буфера {10 мМ 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота (HEPES), pH 7,6, 10 мМ NaCl, 2 мМ EDTA, 1 мМ фенол-метилсульфонилфторид (PMSF), 10 мг/мл апротинина, 10 мг/мл лейпептина, 0,1 мМ ортованадата натрия} в гомогенизаторе Даунса с 10 тактами на льду. Лизат центрифугировали при 600 g в течение 10 минут для осаждения остатков клеток (дебриса) и супернатант дополнительно центрифугировали при 100000 g в течение 30 минут при 4°C. Осадок мембран суспендировали в 1,5 мл HNG-буфера (50 мМ HEPES, pH 7,6, 125 мМ NaCl, 10% глицерин). Экстракт мембран делили на аликвоты, сразу же замораживали в жидком азоте и хранили при -70°C.

Подлежащие оценке соединения готовили в виде исходных растворов 10 мг/мл в 100% диметилсульфоксиде (ДМСО). Перед

экспериментом исходные растворы разбавляли до 500 мМ буфером (30 мМ HEPES pH 7,4) и затем серийно разбавляли до желаемой концентрации.

Аликвоту экстракта мембран A431 (10 мг/мл) разбавляли в 30 мМ HEPES (pH 7,4) с получением концентрации белка 50 мкг/мл. К 4 мкл препарата фермента, добавляли EGF (1 мкл при 12 мкг/мл) и инкубировали в течение 10 минут на льду с последующим добавлением 4 мкл тест-соединения или буфера; эту смесь инкубировали на льду в течение 30 минут. К смеси добавляли ^{33}P -АТФ (10 мКи/мл), разбавленную 1:10 в тест-буфере, наряду с субстратным пептидом при концентрации 0,5 мМ (контрольные реакции не получают тест-соединения) и реакции давали протекать в течение 30 минут при 30°C. Реакцию останавливали 10% ТСА и оставляли на льду в течение, по меньшей мере, 10 минут, после чего пробирки микроцентрифугировали при полной скорости в течение 15 минут. Часть супернатантов наносили в виде пятен на диски фосфоцеллюлозы P81 и промывали дважды в 1% уксусной кислоте, затем воде, в течение 5 минут каждый раз с последующим сцинтилляционным подсчетом. Данные по ингибированию для характерных соединений изобретения показаны ниже в таблице 1. IC_{50} представляет собой концентрацию тест-соединения, необходимую для уменьшения общего количества фосфорилированного субстрата на 50%. Процент ингибирования тест-соединения определяли для, по меньшей мере, трех различных концентраций и величину IC_{50} оценивали из кривой доза-ответ. Процент ингибирования оценивали по следующей

формуле:

$\% \text{ингибирования} = 100 - [\text{имп/мин. (лекарство)} / \text{имп/мин. (контроль)}] \times 100$,
где имп/мин(лекарство) обозначает единицы импульсов в минуту и представляет собой число, выражающее количество радиоактивно меченой АТФ ($g-^{33}P$), включенной в пептидный субстрат RR-SRC ферментом после 30 минут при $30^{\circ}C$ в присутствии тест-соединения, измеренное при помощи жидкостного сцинтилляционного счета. Имп/мин(контроль) обозначает единицы импульсов в минуту и представляет собой число, выражающее количество радиоактивно меченой АТФ ($g-^{33}P$), включенной в пептидный субстрат RR-SRC ферментом после 30 минут при $30^{\circ}C$ в отсутствие тест-соединения, измеренное при помощи жидкостного сцинтилляционного счета. Величины имп/мин. корректировали на импульсы фона, производимые АТФ в отсутствие ферментативной реакции. Величины IC_{50} , представленные в таблице 1, представляют собой средние величины числа проведенных тестов.

ТАБЛИЦА 1

Ингибирование рецепторной киназы эпидермального фактора роста (экстракт мембран)

Соединение	IC_{50} (мкМ)	Число тестов
Пример 31	1.5×10^{-3}	6
Пример 35	0,20	4
Пример 8	0,15	3
Пример 15	6×10^{-4}	1
Пример 16	$1,5 \times 10^{-3}$	2
Пример 17	9,0	2
Пример 19	$9,2 \times 10^{-2}$	3
Пример 18	$2,1 \times 10^{-5}$	3
Пример 41	0,20	1

Пример 42	1,5	3
Пример 43	8,0	1
Пример 45	1,67	3
Пример 46	8,83	3
Пример 47	0,13	5
Пример 22	3,0	1
Пример 50	5,0	1
Пример 51	5×10^{-5}	1
Пример 52	1×10^{-2}	1
Пример 53	7×10^{-3}	1
Пример 54	7×10^{-3}	1
Пример 57	8×10^{-3}	1
Пример 58	2×10^{-3}	1
Пример 59	1×10^{-4}	1

Как показано данными, представленными в таблице 1, соединения изобретения являются эффективными ингибиторной киназы эпидермального фактора роста и в качестве таковых полезны для лечения заболеваний, таких как рак и поликистозная болезнь почек, в которых нарушение регуляции киназы представляет собой компонент заболевания.

Ингибирование рецепторной киназы эпидермального фактора роста (EGF-R) с использованием рекомбинантного фермента

Характерные соединения изобретения оценивали на их способность ингибировать фосфорилирование тирозинового остатка пептидного субстрата, катализируемое ферментом рецепторной

киназой эпидермального фактора роста. Пептидный субстрат (RR-SRC) имеет последовательность arg-arg-leu-ile-glu-aspartic-acid-glu-tyr-alu-alu-arg-gly. Фермент, используемый в этом тесте, представляет собой His-меченый цитоплазматический домен EGFR. Конструировали рекомбинантный бакуловирус (vHcEGFR52), содержащий кДНК EGFR, кодирующую аминокислоты 645-1185 с предшествующей областью Met-Ala-(His)₆. Клетки Sf9 в 100 мм чашках инфицировали при множественности заражения 10 бое/клетку и клетки собирали через 48 часов после инфицирования. Цитоплазматический экстракт получали с использованием 1% Тритона X-100 и наносили на колонку Ni-NTA. После промывания колонки 20 мМ имидазолом HcEGFR элюировали 250 мМ имидазолом (в 50 мМ Na₂HPO₄, pH 8,0, 300 мМ NaCl). Собранные фракции диализовали против 10 мМ HEPES, pH 7,0, 50 мМ NaCl, 10% глицерина, 1 мкг/мл антипаина и лейпептина и 0,1 мМ Fe-fabloc SC. Белок замораживали в смеси сухой лед/метанол и хранили при -70°C.

Подлежащие оценке соединения готовили в виде исходных растворов 10 мг/мл в 100% диметилсульфоксиде (ДМСО). Перед экспериментом исходные растворы разбавляли до 500 мкМ 100% ДМСО и затем серийно разбавляли до желаемой концентрации HEPES-буфером (30 мМ HEPES pH 7,4).

Для реакции фермента 10 мкл каждого ингибитора (при различных концентрациях) добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета. Туда же добавляли 3 мкл фермента (разведение 1:10 в 10 мМ HEPES, pH 7,4, для конечной концентрации

1:120). Планшету давали стоять в течение 10 минут на льду и затем добавляли 5 мкл пептида (конечная концентрация 80 мкМ), 10 мкл 4X буфера (таблица А), 0,25 мкл ^{33}P -АТФ и 12 мкл H_2O . Реакции давали протекать в течение 90 минут при комнатной температуре и затем весь объем наносили в виде пятна на предварительно вырезанные диски из фильтровальной бумаги Р81. Фильтровальные диски промывали 2х 0,5% фосфорной кислотой и радиоактивность измеряли с использованием жидкостного сцинтилляционного счетчика.

Таблица А

Реагент	Конечная	100 Rxns
1 М HEPES (pH 7,4)	12,5 мМ	50 мкл
10 мМ Na_3VO_4	50 мкМ	20 мкл
1 М MnCl_2	10 мМ	40 мкл
1 мМ АТФ	20 мкМ	80 мкл
^{33}P -АТФ	2,5 мКи	25 мкл

Данные по ингибированию для характерных соединений изобретения показаны ниже в таблице 2. IC_{50} представляет собой концентрацию тест-соединения, необходимую для уменьшения общего количества фосфорилированного субстрата на 50%. % ингибирования тест-соединения определяли, по меньшей мере, для трех различных концентраций и IC_{50} оценивали из кривой доза-ответ. % ингибирования оценивали с использованием следующей формулы:

$$\% \text{ингибирования} = 100 - [\text{имп/мин. (лекарство)} / \text{имп/мин. (контроль)}] \times 100,$$

где имп/мин(лекарство) обозначает единицы импульсов в минуту и представляет собой число, выражающее количество радиоактивно меченой АТФ (γ - ^{33}P), включенной в пептидный субстрат RR-SRC ферментом после 90 минут при комнатной температуре в присутствии тест-соединения, измеренное при помощи жидкостного сцинтилляционного счета. Имп/мин(контроль) обозначает единицы импульсов в минуту и представляет собой число, выражающее количество радиоактивно меченой АТФ (γ - ^{33}P), включенной в пептидный субстрат RR-SRC ферментом после 90 минут при комнатной температуре в отсутствии тест-соединения, измеренное при помощи жидкостного сцинтилляционного счета. Величины имп/мин. корректировали на импульсы фона, производимые АТФ в отсутствии ферментативной реакции. Величины IC_{50} , представленные в таблице 2, представляют собой средние величины для числа проведенных тестов.

ТАБЛИЦА 2 (рекомбинантный фрагмент)

Ингибирование рецепторной киназы эпидермального фактора роста

Соединение	IC_{50} (мкМ)	Число тестов
Пример 88	0,08	1
Пример 89	0,1	1
Пример 99	0,03	1
Пример 100	0,1	1
Пример 101	0,1	1
Пример 105	0,001	1
Пример 126	0,4	1
Пример 129	0,04	1
Пример 130	0,1	1
Пример 132	0,6	1

Пример 133	0,006	1
Пример 135	0,01	1
Пример 138	0,0035	2
Пример 139	0,5	1
Пример 140	0,0006	2
Пример 143	0,03	1
Пример 144	0,065	2
Пример 145	0,06	1
Пример 146	0,03	1
Пример 147	0,1	1
Пример 148	0,001	2
Пример 151	0,5	1
Пример 152	0,1	1
Пример 154	0,15	2
Пример 156	0,5	1
Пример 157	0,045	2
Пример 160	0,002	1
Пример 161	0,00035	2
Пример 164	0,09	1
Пример 165	0,0005	2
Пример 166	0,02	1
Пример 169	0,005	1
Пример 170	0,06	1
Пример 171	0,0065	2
Пример 172	0,005	2
Пример 173	0,03	1
Пример 174	0,2	1
Пример 175	0,3	1
Пример 184	1,7	1
Пример 185	10	1
Пример 186	0,1	1
Пример 187	0,0007	2
Пример 188	0,001	4
Пример 189	0,002	2
Пример 190	0,04	1
Пример 191	0,006	1

Пример 192	0,0006	1
Пример 193	0,0019	2
Пример 194	0,0017	3
Пример 197	0,002	1
Пример 198	0,000008	2
Пример 199	0,0005	2
Пример 200	0,02	1
Пример 203	0,0007	2
Пример 204	0,01	1
Пример 205	0,1	1
Пример 208	0,0015	2
Пример 209	0,005	3
Пример 216	0,0006	2
Пример 217	0,002	2
Пример 218	0,017	2
Пример 224	1.	1
Пример 227	0,01	1
Пример 255	0,1	1
Пример 256	0,1	1
Пример 262	0,05	1
Пример 264	0,5	1
Пример 270	0,01	1
Пример 311	0,5	2
Пример 62	0,4	1
Пример 63	10	1
Пример 64	10	1
Пример 312	0,05	1
Пример 318	0,08	1
Пример 313	0,4	1
Пример 326	0,00005	1
Пример 327	0,01	1
Пример 328	0,0045	2
Пример 329	0,00045	2
Пример 330	0,00028	3
Пример 331	0,1	1
Пример 332	0,0009	1

Пример 347	0,04	2
Пример 358	0,1	1
Пример 363	0,1	1
Пример 360	0,5	1
Пример 347	0,04	2
Пример 383	0,007	1
Пример 380	0,007	1
Пример 395	0,5	1

Ингибирование роста раковых клеток, измеренное по включению
[³H]-тимидина

Характерные соединения данного изобретения оценивали на их способность ингибировать рост клеточных линий, описанных ниже, *in vitro*. Ингибирование определяли количественно измерением уменьшения во включении радиоактивно меченого тимидина при выращивании клеток в присутствии ингибитора. Клеточные линии A431 и SKBR3 получены от American Type Culture Collection, Rockville, MD. Клетки Neu-3T3 получены трансфицированием мышинных фибробластов NIH 3T3 активированным крысиным онкогеном Neu. Клетки NEEK получены от Clonetics (San Diego, CA). Клетки рутинно выращивали в увлажненном термостате в 5% CO₂ в воздухе. Эти клеточные линии зависят от факторов роста, которые являются лигандами рецепторных тирозинкиназ, являющихся мишенями соединений данного изобретения, и имеют следующие характеристики:

A431: клетки эпидермоидной карциномы человека.
сверхэкспрессирующие EGFR

Neu-3T3: клетки NIH 3T3, трансфицированные активиро-
ванным онкогеном Neu

NHEK: EGF-зависимые эпидермальные кератиноциты здо-
рового человека

SKBR3: клетки рака молочной железы человека, сверх-
экспрессирующие ген erbB2

Клеточные линии выращивали в подходящих средах, описан-
ных ниже:

A431: Модифицированная Дульбекко среда Игла, высо-
кая глюкоза, BRL/Gibco (10% фетальная телячья
сыворотка (ФТС), глутамин, пенициллин-стреп-
томицин) Dulbecco, R., Freeman, G. *Virology*
8, 396 (1959).

Neu-3T3: Модифицированная Дульбекко среда Игла, высо-
кая глюкоза, BRL/Gibco (10% фетальная телячья
сыворотка, глутамин, пенициллин-стрептоми-
цин).

SKBR3: Roswell Park Memorial Institute 1640 W/GLU
(10% ФТС, глутамин, пенициллин-стрептомицин)
Moore, G.E., Gerner, R.E. and Franklin, H.A.
A.M.A., 199, 516 (1967).

NHEK: Среда для роста кератиноцитов, Clonetics
Boyce, S.T. and Ham, R.G. *In vitro* 17, 239 (Abstract
No. 159) (1981).

Клетки высевали при 10000 клеток/лунку в 96-луночные планшеты в полную среду и давали им расти до логарифмической фазы роста. На этой стадии полную среду заменяли средой, содержащей 0,5% ФТС (для клеток, растущих в 10% ФТС), или средой, не содержащей эпидермального фактора роста (EGF) (для клеток, растущих в бессывороточных средах). После инкубирования в течение ночи в среде с низким содержанием сыворотки (или не содержащей EGF) добавляли подлежащие оценке соединениями клетки оставались в присутствии соединений в течение 48-72 часов. Затем среду с тест-соединением удаляли и снова добавляли полную среду. Клеткам давали расти в течение 18 часов. Затем проводили инкубирование в [³H]-тимидине (1 мКи/мл в сывороточной/EGF среде) в течение 4 часов. Клетки лизировали в 0,5 М NaOH в течение по меньшей мере 30 минут при 37°C и анализировали радиоактивность.

Данные ингибирования роста клеток приведены ниже в таблице 3. IC₅₀ представляет собой концентрацию тест-соединения, необходимую для уменьшения количества включения [³H]-тимидина на 50%. % ингибирования оцениваемого соединения определяли для по меньшей мере трех различных концентраций и величину IC₅₀ оценивали из кривой доза-ответ. % ингибирования оценивали с использованием следующей формулы:

%ингибирования=100-[имп/мин.(лекарство)/имп/мин.(контроль)]x100,
где имп/мин(лекарство) обозначает единицы импульсов в минуту и представляет собой число, выражающее количество [³H]-тимидина, включенного в ДНК, при выращивании клеток в присутст-

вии тест-соединения, измеренное при помощи жидкостного сцинтилляционного счета. Имп/мин(контроль) обозначает единицы импульсов в минуту и представляет собой число, выражающее количество [^3H]-тимидина, включенного в ДНК при выращивании в отсутствии тест-соединения, измеренное при помощи жидкостного сцинтилляционного счета.

ТАБЛИЦА 3

Ингибирование клеточного роста, измеренное
по включению [^3H]-тимидина (IC_{50})

Соединение	A431 (мкМ)	NEU-3T3 (мкМ)	NHEK (мкМ)	SKBR3 (мкМ)
Пример 31	0,2		0,003	25
Пример 15	35		4,0	
Пример 41	1,5			
Пример 42	7		0,01	
Пример 43	10		4,0	
Пример 44	15		1,5	
Пример 33	18			
Пример 45	0,15			
Пример 46	1,0			
Пример 47	1,5		0,03	
Пример 20	35		0,65	
Пример 3	>50		0,35	
Пример 7	>50		4,5	
Пример 8	40		0,2	
Пример 13	50			
Пример 14	0,1			
Пример 23	0,1			
Пример 16	1,8		0,06	
Пример 17	25		9,0	
Пример 19	15		2,0	

Пример 18	0,00001		0,007	
Пример 26	0,1	>50	0,4	>50
Пример 22	0,15	>50	0,035	>50
Пример 38	35			
Пример 48	10			

Как показано данными, представленными в таблице 3, соединения изобретения являются эффективными ингибиторами роста раковых клеток и, следовательно, применимы в качестве противоопухолевых агентов.

Ингибирование роста раковых клеток, измеренное по числу клеток

Линии опухолевых клеток человека высевали в 96-луночные планшеты (250 мл/лунку, $1-6 \times 10^4$ клеток/мл) в среде RPMI 1640, содержащей 5% ФТС (фетальную телячью сыворотку). Через двадцать четыре часа после засева добавляли тест-соединения при пяти логарифмических концентрациях (0,01-100 мг/мл) или при более низких концентрациях для более активных соединений. После 48 часов экспозиции с тест-соединениями клетки фиксировали трихлоруксусной кислотой и окрашивали Сульфоро-дамино В в соответствии с методами Skehan et al (*J. Natl. Cancer. Inst.* 1990, 82, 1107-1112). После промывания трихлор-

уксусной кислотой связанный краситель солюбилизировали в 10 мМ Трис-основании и оптическую плотность определяли при помощи планшет-ридера. В условиях теста оптическая плотность является пропорциональной числу клеток в лунке. IC_{50} (концентрации, вызывающие 50% ингибирование роста клеток) определяли из графиков ингибирования роста. Эти данные показаны ниже в таблицах 4-8. Клеточные линии были выбраны, поскольку они сверхэкспрессировали рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) (т.е. A431) или HER2/neu (SKBR3) или почти не имели экспрессии этих рецепторов (SW620, LOX, MCF7). Уровни экспрессии этих рецепторов определяли при помощи способов окрашивания антител с использованием антител против EGFR или HER/neu, и результаты были одинаковыми с ранее опубликованными данными (Lewis et al., Cancer Immunol. Immunother., 1993, 37:255-262). Другая информация о некоторых из клеточных линий, использованных в этих тест-процедурах, доступна из American Type Culture Collection: Cell Lines and Hybridomas, 1994 Reference Guide, 8th Edition. В таблицах, приведенных ниже, могут быть отдельные данные для одного и того же соединения; это является указанием на то, что это соединение тестировали более одного раза. В таблицах, приведенных ниже, если соединение не имеет величины результата для конкретной клеточной линии, это является указанием на то, что это соединение не испытывали в отношении этой клеточной линии.

ТАБЛИЦА 4

Ингибирование роста раковых клеток, измеренное
по числу клеток (IC_{50} мкг/мл)

№ примера	HTB161	A27805	A2780DDP	MIP	SW620	COLO205	C X 1
31	0,7933	2,03	1,165	0,7475	4,54	3,095	0,9695
15	33	33	33	33	33	33	33
41	7,87	7,726	6,255	4,089	14,65	6,133	7,252
42	5,18	6,434	8,223	11	31,18	5,966	9,131
43	0,5337	3,424	4,445	3,296	4,325	4,179	3,427
44	5,2	5,888	9,276	11,13	7,462	7,792	6,336
35	2,976	2,953	0,8381	0,6496	9,572		3,128
45	4,212	8,664	39,26	>100	>100	>100	89,66
46	9,586	7,406	5,856	5,597	>100		9,7
47	0,003947	0,05304	0,06454	0,06935	0,06723	0,07567	0,06179
3	3,645	4,065	5,1	1,214	9,554	8,934	4,342
7	2,123	4,656	4,905	2,392	5,837	4,83	4,878
8	98,81	0,9119	6,79	0,3541	2,503	2,489	7,549
13	97,14	9,937	56,95	7,803	100	45,84	>100
14	1,793	3,594	5,924	6,19	88,77	>100	8,899
23	5,039	1,548	7,544	33,89	>100	>100	4,859
16	0,6672	0,6018	0,5958	0,5336	>100		0,9775
17	7,887	9,799	60,35	100	>100	>100	81,9
38	3,195	4,578	6,56	7,754	31,72	6,429	5,622
39	0,5963	1,574	0,4968	6,104	4,429	1,996	5,407
40	0,6626	0,8827	2,497	0,7401	2,263	1,483	2,568
19	0,08544	0,001	0,001	0,001	0,006484	0,001	0,02891
18	0,4146	0,6284	0,8843	1,472	1,395	1,902	1,56
22	0,2478	0,0567	0,2112	0,3784	0,5262	4,302	0,775
48	70,9	40,18	58,88	63,34	>100	50,4	59,24
49	70,63	34,76	51,84	>100	>100	88,01	98,43
50	4,46	4,677	6,424	7,349	32,85	28,46	8,724
6	1,657	2,487	3,217	0,9502	4,713	5,513	3,024
9	0,3412	0,5424	0,5134	0,7313	1,937	2,565	0,9102

ТАБЛИЦА 5

Ингибирование роста раковых клеток, измеренное

по числу клеток (IC_{50} мкг/мл)

Пример	CACO2	HCT15	LS174T	SW948	CCL228	MCF7
31	0,9255	0,7269	0,8852	5,477	4,909	5,656
15	2,409	>33	>33	>33	>33	>33
41	2,111	4,213	2,924	14,12	18,48	24,84
42	3,84	6,714	5,971	17,17	8,934	6,142
43	2,58	0,8229	4,225	4,756	2,557	5,829
44	5,681	5,098	6,79	6,756	7,446	9,411
35	1,933	0,8809	0,8185	7,827	12,09	
45	0,9109	79,71	87,1	>100	>100	57,84
46	6,03	5,597	7,129	>100	54,01	
47	0,07006	0,03952	0,04683	0,06835	0,07154	0,07198
3	2,739	5,885	0,9281	0,8765	7,033	6,174
7	2,297	3,975	3,232	5,854	6,246	5,675
8	2,328	10,92	2,027	86,86	8,666	53,17
13	31,53	100	94,03	>100	>100	65
14	0,9885	6,628	39,29	>100	39,36	80,7
23	6,19	9,321	98,16	>100	95,33	47,91
16	0,7099	0,6409	0,4344	0,9284	4,383	
17	5,631	98,9	87,03	>100	>100	68,19
38	5,615	5,161	5,367	10,42	8,49	6
39	4,331	3,344	4,297	5,935	0,7774	6,642
40	0,7859	0,7268	1,346	4,467	0,9178	3,766
19	0,3773	0,002159	0,03099	0,09688	0,05037	0,05528
18	0,5761	1,672	1,593	1,937	1,171	2,169
22	0,4755	0,3723	0,8466	0,5934	0,2552	
48	30,1	83,6	48,48	>100	>100	79,3
49	42,15	97,36	>100	>100	99,04	57,45
50	4,886	8,535	7,684	17,9	6,787	7,138
6	0,8083	1,747	2,675	5,199	2,347	4,267
9	0,3407	0,9843	0,7118	3,3	0,7065	3,255

ТАБЛИЦА 6

Ингибирование роста раковых клеток, измеренное
по числу клеток (IC_{50} мкг/мл)

№ примера	B7474	T47D	LX1	A549	LOX	A431	NEC
31	1,577	3,331	6,88	2,269	0,8708	0,4339	2,231
15	>33	>33	>33	>33	>33	22,01	>33
41	6,261	8,503	48,74	24,96	0,961	0,8126	8,465
42	6,78	6,78	18,37	7,57	5,147	3,28	6,473
43	8,178	4,498	6,123	5,725	2,861	1,211	4,554
44	18,48	9,025	7,622	8,723	5,411	6,792	23,14
35	3,048	100	5,207	0,8654	0,6487	3,793	
45	86,76	30,04	100	100	9,06	2,609	72,08
46	32,91	>100	34,02	4,853	5,351	8,013	
47	0,2332	0,04675	0,07596	0,06786	0,06053	0,04457	0,06708
3	4,265	4,321	6,739	5,678	1,417	2,479	5,013
7	3,885	5,172	6,296	5,93	1,448	1,056	5,179
8	55,45	39,47	0,932	7,278	0,6472	9,585	9,299
13	98,79	47,74	>100	>100	>100	90,99	>100
14	20,55	7,388	69,61	7,685	2,812	1,499	8,278
23	61,44	7,85	100	9,99	7,918	8,98	37,94
16	0,8995	6,555	0,644	0,2136	0,3157	0,7664	
17	95,68	>100	>100	>100	74,16	38,06	>100
38	16,97	5,977	7,522	7,327	8,115	4,728	6,531
39	6,649	0,5526	1,257	4,164	0,278	3,709	0,534
40	5,784	3,304	2,709	3,488	1,154	0,6946	3,415
19	0,3246	0,007921	0,001275	0,05804	0,001	0,03393	0,005082
18	0,1522	1,315	1,117	1,611	0,08508	0,249	1,414
22	0,3138	0,7042	0,8101	0,3754	0,02253	0,04428	0,4923
48	99,89	>100	>100	>100	46,96	39,2	>100
49	87,09	71,23	>100	>100	55,1	100	85,32
50	7,166	5,418	7,205	6,816	4,696	7,346	6,887
6	3,756	3,264	5,55	4,445	0,8133	0,8448	4,171
9	0,4432	0,8375	0,06716	2,915	0,4382	0,4334	0,9521

ТАБЛИЦА 7

Ингибирование роста раковых клеток, измеренное

по числу клеток (IC_{50} мкг/мл)

№ примера	DU145	PC3	LNCAp	HL60	CCRF-CEM	SKBR3
31	0,5852	5,159	0,7721	0,8939	3,19	
15	18,01	>33	>33	>33	>33	>33
41	0,913	17,5	3,534	3,234	8,293	20,65
42	5,56	29,09	2,392	5,431	5,23	12,53
43	3,13	7,024	4,53	1,655	3,59	5,188
44	7,92	7,652	5,157	3,792	4,673	14,37
35	0,537	7,843		1,978	3,862	
45	6,939	88,92	57,79	>100	>100	60,53
46	3,635	>100		6,023	61,73	
47	0,06799	0,11	0,03366	0,06254	0,06796	0,04668
3	4,448	5,689	6,659	3,672	3,687	6,897
7	1,09	7,219	2,187	2,633	3,435	5,598
8	6,474	53,35	59,44	18,95	0,8227	38,26
13	65,79	>100	>100	70,25	>100	100
14	0,9097	41,24	8,979	4,044	7,603	43,61
23	41,89	100	6,633	6,388	6,797	48,01
16	0,1134	3,038		0,6964	0,7286	
17	7,806	>100	90,03	>100	>100	79,73
38	5,153	9,333	4,577	4,274	4,393	7,145
39	0,6365	5,697	3,479	2,97	0,8566	3,647
40	0,8375	5,645	2,692	0,7764	3,134	3,596
19	0,07054	0,05741	0,06975	0,07788	0,001	0,02646
18	0,3215	2,346	0,1462	1,427	1,038	1,852
22	0,2651	0,6952	0,7217	0,6077	0,4031	
48	20,81	>100	40,65	44,65	>100	64,5
49	79,79	>100	52,39	48,39	>100	74,57
50	5,601	8,527	5,336	4,721	4,603	6,831
6	1,034	4,689	4,186	0,9471	2,572	4,204
9	0,3877	1,658	0,6608	0,7581	0,5509	0,8621

ТАБЛИЦА 8

Ингибирование роста раковых клеток, измеренное
по числу клеток (IC_{50} мкг/мл)

Пример	A431	SKBR3	SW620	LOX	MCF7
156	3,77	7,43	7,91	67	7,57
158	2,97	0,80	4,08	2,44	5,44
155	4,30	3,28	7,55	6,08	7,49
258	5,42	50,45	36,21	10,72	9,69
261	0,61	0,80	2,92	1,32	7,50
260	0,06	0,08	0,32	0,26	9,98
154	0,07	0,05	0,55	0,44	2,57
262	0,04	0,06	0,56	0,07	0,09
151	0,09	0,07	<0,01	0,08	0,61
263	6,90	7,50	5,79	5,66	8,44
105	0,13	1,84	0,06	0,72	2,09
138	0,44	<0,01	3,52	1,12	3,51
186	37,61	21,48	62,56	46,36	42,49
163	7,02	7,28	47,28	64,22	17,45
162	6,87	7,15	33,54	8,13	16,35
187	0,06	0,06	0,05	0,07	0,42
108	6,6	6,34	14,55	6,85	7,97
168	1,57	1,38	9,10	1,76	5,94
109	38,85	30,67	40,8	35,09	37,91
270	14,34	46,12	47,99	0,06	27,06
270	6,95	>10	>10	>10	>10
41	0,24	0,48	2,23	1,33	6,86
44	6,29	7,46	6,61	6,58	17,96
35	0,51	0,93	6,40	4,10	40,86
47	<0,01	<0,01	<0,01	0,03	0,02
255	0,59	0,35	0,58	0,69	2,85
254	0,07	0,01	0,03	0,07	0,07
258	4,67	3,70	5,76	6,12	7,87
262	0,02	<0,01	N.A.	0,03	0,07

RU 2202551 C2

31	0,1	0,48	0,82	1,65	6,04
188	0,54	0,16	8,77	0,62	1,43
110	0,9	1,3	0,7	0,8	N.A.
311	0,8	0,7	1,0	2,8	N.A.
167	2,6	3,7	8,1	5,3	8,5
165	0,2	0,1	3,0	0,8	5,8
65	48	60	>100	84	84
188	0,4	0,5	0,7	0,3	0,8
164	0,6	0,7	>100	0,9	57
192	0,05	0,03	0,1		
169	0,01	0,02	0,1		
189	0,04	0,03	0,1		
62	0,01	0,3	0,3		
194	0,1	0,2	0,2		
193	0,01	0,003	0,1		
99	0,3	0,1	4,4		
101	>10	>10	>10		
100	0,1	0,1	0,8		
161	0,1	0,04	0,2		
227	0,02	0,2	0,1		
166	0,02	0,02	0,04		
145	0,03	0,03	0,4		
140	0,02	0,02	0,1		
170	0,03	0,03	0,1		
160	0,2	0,5	2,3		
190	1,6	2,7	>5		
146	0,03	0,03	0,6		
198	0,002	0,03	0,4		
188	0,579	0,479	2,177		

RU 2202551 C2

RU 2202551 C2

99	0,159	0,078	1,153
191	0,048	0,060	0,084
190	1,733	0,494	4,882
164	0,322	0,684	>5
200	0,128	0,247	>5
203	0,048	0,1	1,733
204	0,032	0,026	0,340
63	0,095	0,144	0,208
64	0,806	1,965	1,603
199	0,048	0,076	0,433
61	0,341	1,094	1,066
312	0,491	2,255	3,534
184	0,158	0,300	0,463
185	0,340	1,108	2,182
112	>5	>5	>5
111	3,046	3,324	2,019
197	0,121	0,197	0,266
205	0,049	0,243	>5
204	0,038	0,029	0,347
157	3,26	2,601	4,17
229	0,469	>5	>5
174	0,345	0,298	>5
172	0,255	0,067	1,591
209	0,113	0,048	0,380
208	0,067	0,038	0,453
148	0,195	0,043	0,260
175	0,144	0,180	4,948
218	0,102	0,029	1,855
217	0,050	0,019	1,387

RU 2202551 C2

216	0,032	0,012	0,730		
76	2,206	1,886	2,310		
81	1,402	1,441	2,084		
216	0,024	0,015	0,240		
217	0,046	0,033	0,455		
218	0,044	0,047	1,235		
318	0,8	1,5	>10		
328	0,19	0,02	0,15	0,33	0,78
329	0,22	0,21	0,03	0,58	0,75
330	0,05	0,23	0,02	0,02	0,36
331	0,03	0,16	0,04	0,04	0,44
332	0,60	0,08	0,44	0,51	54,9
347	0,04	0,2	0,2		
358	0,5	0,7	4,1	2,5	7,8
363	0,07	0,06	0,08	0,08	0,8
391	0,34	0,4	5,23	0,10	6,53
392	0,46	2,61	73,3	1,99	3,66
393	0,45	0,84	2,25	0,85	4,0
396	0,3	0,2	2,7		

Ингибирование in vivo роста эпидермоидных опухолей человека

(A431)

Характерные соединения данного изобретения (перечисленные ниже) оценивали по стандартной фармакологической тест-процедуре in vivo, в которой измерялась способность соединений ингибировать рост эпидермоидных опухолей человека. Клетки эпидермоидной (плоскоклеточной) карциномы человека А-431

(American Type Culture Collection, Rockville, Mariland # CRL-155) выращивали *in vitro*, как описано выше. В этой стандартной фармакологической тест-процедуре *in vivo* использовали самок мышей BALB/c nu/nu (Charles River, Wilmington, MA). Единицу 5×10^6 клеток инъецировали подкожно (SC) мышам. При достижении массы опухолей между 100 и 150 мг мышей рандомизировали на группы обработки (или лечения) (день 0). Мышей обрабатывали внутрибрюшинно (IP) один раз в день либо в дни 1, 5 и 9, либо в дни 1-10 после установления заболевания дозами 80, 40 или 20 мг/кг/дозу подлежащего оценке соединения в 0,2% Klucel. Контрольные животные не получали лекарственного средства. Массу опухолей определяли каждые 7 дней $[(\text{длина} \times \text{ширина}^2)/2]$ в течение 28 дней после установления заболевания. Относительный рост опухоли (средняя масса опухоли в дни 7, 14, 21 и 28, деленная на среднюю массу опухоли в день 0) определяли для каждой группы обработки.

При оценке в этой тест-процедуре соединение Примера 18 (80 мг/кг, введенные в дни 1, 5 и 9) уменьшало размер опухоли на 29% в день 7 и на 45% ($p < 0,01$) в день 14. Рост опухоли не снижался относительно контроля при оценке мышей, обработанных соединением примера 18, в дни 21 и 28.

Соединение примера 47 таким же образом оценивали на его способность ингибировать рост эпидермоидных опухолей *in vivo* с использованием стандартной фармакологической тест-процедуры, описанной выше. Полученные результаты представлены в таблице 9.

ТАБЛИЦА 9

Ингибирование *in vivo* роста эпидермоидных опухолей
человека (A431) на мышах соединением примера 47

a	b	c	b	c	b	c	b	c	e
Обработка лек. сред. мг/кг/доза	д. 7	%О/К	д. 14	%О/К	д. 21	%О/К	д. 28	%О/К	В/О
Плацебо (Klucel)	4,68		9,09		11,51		13,67		10/10
Пример 47 (100)	1,57	34 (d)	3,36	37 (d)	5,90	51	5,85	43	5/5
Пример 47 (50)	2,05	44 (d)	5,04	55 (d)	10,02	87	14,01	102	5/5
Пример 47 (10)	3,22	69	6,75	74	13,38	116	18,59	136	5/5

а) Лекарственные средства вводили IP (внутрибрюшинно) в дни 1-10 за исключением контроля плацебо, который вводили в дни 1-10 перорально (PO).

б) Относительный $\text{Средняя масса опухоли в дни 7, 14, 21, 28}$
рост опухоли $= \frac{\text{Средняя масса опухоли в день 0}}{\text{Средняя масса опухоли в день 0}}$

с) $\%O/K = \frac{\text{Относительный рост опухоли обработанной группы}}{\text{Относительный рост опухоли группы плацебо}} \times 100$

д) Статистически ($p < 0,05$) значимые; т-критерий Стьюдента.
Значимое уменьшение относительного роста опухоли обрабо-
танной группы в сравнении с контролем плацебо.

е) В/О = Число выживших/Число обработанных в день +28 после
установления опухоли.

Как показано в Таблице 9, соединение примера 47 инги-
бирovalo рост опухоли; например, при 100 мг/кг (вводимых

i.p. во время дней 1-10) рост опухоли ингибировался на 66% в день 7, на 63% в день 14, на 49% в день 21 и на 57% в день 28. Ингибирование роста опухоли, по-видимому, является также зависимым от дозы.

Соединение примеров 203, 204 и 205 оценивали таким же образом на их способность ингибировать рост эпидермоидных опухолей человека *in vivo* с использованием стандартной фармакологической тест-процедуры, описанной выше. Полученные результаты представлены в таблице 10.

ТАБЛИЦА 10

Ингибирование *in vivo* роста эпидермоидных опухолей человека (A431) на мышцах соединениями примеров 203, 204 и 205

a	b	c	b	c	b	c	b	c	e
Обработка лек. сред. мг/кг/доза	д. 7	%О/К	д. 14	%О/К	д. 21	%О/К	д. 28	%О/К	В/О
Klucel (контроль плацебо)	4,71		9,01		13,42		18,65		10/10
Пример 203 (80 PO)	0,71	15	0,76	8	1,65	12	3,09	17	4/5
Пример 203 (80 IP)	0,94	20	1,13	12	1,86	14	3,07	16	5/5
Пример 204 (80 PO)	1,16	25	1,69	18	5,83	43	9,45	51	4/5
Пример 204 (80 IP)	2,11	45	3,84	42	7,44	55	9,08	49	5/5
Пример 205 (80 PO)	1,09	23	1,72	19	3,07	23	5,51	29	5/5
Пример 205 (80 IP)	1,43	30	2,27	25	5,06	38	11,38	61	5/5

а) Все дозы 80 РО вводили в дни 1-10. Все дозы 80 IP вводили в дни 1, 5, 9.

б) Относительный рост опухоли = $\frac{\text{Средняя масса опухоли в дни 7, 14, 21, 28}}{\text{Средняя масса опухоли в день 0}}$

с) $\%O/K = \frac{\text{Относительный рост опухоли обработанной группы}}{\text{Относительный рост опухоли группы плацебо}} \times 100$

д) Статистический анализ (т-критерий Стьюдента) Лог-относительного роста опухоли. Все результаты имели $p \leq 0,05$, что указывало на статистически значимое уменьшение относительного роста опухоли обработанной группы в сравнении с контролем плацебо.

е) $V/O = \text{Число выживших} / \text{Число обработанных в день +28 после установления опухоли.}$

Как показано в таблице 10, соединения примеров 203, 204 и 205 значительно ингибировали рост опухоли у животных, которые были обработаны любым лекарственным средством, относительно животных, которые не получали никакого лекарственного средства.

Соединения примеров 208, 216 и 217 оценивали таким же образом на их способность ингибировать рост эпидермоидных опухолей человека *in vivo* с использованием стандартной фармакологической тест-процедуры, описанной выше. Полученные результаты представлены в таблице 11.

ТАБЛИЦА 11

Ингибирование *in vivo* роста эпидермальных опухолей человека (A431) на мышах соединениями примеров 208, 216 и 217

a	b	c	b	c	b	c	b	c	e
Обработка лек. сред. мг/кг/доза	д. 7	%О/К	д. 14	%О/К	д. 21	%О/К	д. 28	%О/К	В/О
Klucel	5,74		14,99		17,90		24,85		8/10
Пример 208 (80 PO)	0,40	6	0,99	6	1,46	8	2,63	10	5/5
Пример 208 (80 IP)	0,82	14	2,29	15	4,80	26	8,09	32	5/5
Пример 216 (80 PO)	0,40	6	1,02	6	2,20	12	5,28	21	5/5
Пример 216 (80 IP)	0,84	14	1,81	12	3,06	17	4,92	19	5/5
Пример 217 (80 PO)	1,73	30	5,01	33	7,84	43	10,54	42	5/5
Пример 217 (80 IP)	1,47	25	5,50	36	9,20	51	14,04	56	5/5

- a) Все соединения, вводимые IP, предоставляли в дни 1, 5 и 9. Все соединения, вводимые PO, предоставляли в дни 1-10.
- b) Относительный рост опухоли = $\frac{\text{Средняя масса опухоли в дни 7, 14, 21, 28}}{\text{Средняя масса опухоли в день 0}}$
- c) $\%O/K = \frac{\text{Относительный рост опухоли обработанной группы}}{\text{Относительный рост опухоли группы плацебо}} \times 100$
- d) Статистический анализ (т-критерий Стьюдента) Лог-относительного роста опухоли. Все результаты имели $p < 0,05$, что указывало на статистически значимое уменьшение относительного роста опухоли обработанной группы в

сравнении с контролем плацебо.

е) В/О = Число выживших/Число обработанных в день +28 после установления опухоли.

Как показано в таблице 11, соединения примеров 208, 216 и 217 значительно ингибировали рост опухоли у животных, которые обрабатывались любым лекарственным средством, относительно животных, которые не получали никакого лекарственного средства.

Ингибирование киназы эпителиальных клеток (ЕКК)

В данной стандартной фармакологической тест-процедуре сначала биотинилированный пептидный субстрат иммобилизуют на покрытых нейтравидином микротитрационных планшетах. Затем тестируемое лекарственное средство, киназу эпителиальных клеток (ЕКК), Mg^{++} , ванадат натрия (ингибитор протеинтирозин-фосфатазы) и подходящий буфер для поддержания pH (7,2) добавляют в содержащие иммобилизованный субстрат микротитрационные лунки. Затем добавляют АТФ для инициации фосфорилирования. После инкубирования тест-планшеты промывают подходящим буфером, оставляя на них фосфорилированный пептид, который подвергают взаимодействию моноклональных антител против фосфотирозина, конъюгированных с пероксидазой хрена (HRP). Обработанные антителами планшеты промывают снова и в отдельных лунках количественно определяют активность пероксидазы хрена (HRP) как отражение степени фосфорилирования субстрата. Эту нерадиоактивную форму теста использовали для иденти-

фикации ингибиторов активности тирозинкиназы ЕСК, где IC_{50} представляет собой концентрацию лекарственного средства, которая ингибирует фосфорилирование субстрата на 50%.

Таблица 12. Ингибирование киназы эпителиальных клеток (ЕСК)

№ примера	IC_{50} ЕСК (мкМ)	№ примера	IC_{50} ЕСК (мкМ)	№ примера	IC_{50} ЕСК (мкМ)
3	28,2318	125	42,47,19	169	40,9500
6	> 25,0495	126	< 0,0402	170	11,8953
7	> 27,0834	127	> 42,4719	171	> 40,6174
8	< 0,0459	128	> 44,5931	174	39,1850
9	> 47,2500	129	22,7169	175	> 37,0096
13	> 27,0871	130	> 25,8933	176	0,0100
14	> 29,4814	131	> 24,0269	177	0,0057
15	< 0,0494		> 58,7544	186	> 22,1590
18	> 50,8587	133	> 72,9129	187	> 41,9842
19	24,0570	134	> 32,8623	188	> 38,6548
23	27,9110	135	> 57,3394	189	> 44,4543
35	> 61,8563	136	> 67,8656	190	39,7298
39	28,0756	138	> 58,0720	191	41,9842
40	27,1597	139	> 56,1167	192	39,6495
41	> 58,8616	140	> 45,5063	193	47,4091
42	> 53,5719	141	> 68,8942	194	> 48,9213
43	> 54,7360	143	> 52,7983	197	42,8894
44	> 62,6253	144	> 54,5256	200	38,2844
45	> 60,5418	145	> 47,1809	202	> 58,3494
46	> 61,8563	147	43,1127	203	2,2031
47	> 24,2548	148	> 42,9277	204	20,7485
48	> 59,6363	149	> 63,9591	205	40,3963
49	> 51,9184	150	> 29,1800	208	> 40,1317
65	> 22,8676	151	> 50,8647	209	> 37,9930
76	0,4663	152	> 29,4811	216	> 40,4535
81	0,4247	153	> 27,0856	217	0,1148
82	50,9606	154	< 0,0571	218	> 37,2833
83	> 46,0299	155	> 67,4992	227	> 41,8102
84	0,4495	156	> 30,6466	228	> 55,9011
85	0,0411	157	> 42,6439	232	> 52,8499
86	> 46,4177	158	> 49,6401	238	> 30,3251
87	> 42,2913	159	> 23,1000	239	> 29,8187
88	> 60,1793	160	< 0,0589	240	> 26,0261
89	> 28,5714	161	> 46,0299	241	7,2418
97	> 28,6533	162	> 35,0508	242	> 28,7018
100	41,8064	163	> 31,7158	243	> 26,7544
105	> 26,0960	164	> 57,0776	244	24,7647
108	> 23,4577	165	> 59,1017	246	0,0060
109	> 25,2334	166	> 46,1361	248	25,1091
110	> 43,2526	167	> 70,3482	249	> 28,1069
112	> 22,8154	168	> 31,8167	254	> 21,0084

255	> 44,6478	269	> 50,8298	290	> 28,1069
256	> 51,8403	270	< 0,0569	291	> 20,8711
257	> 53,2765	275	> 61,0225	292	0,0018
258	> 28,7853	276	> 65,5010	293	32,6449
259	> 29,9940	277	> 62,8176	294	0,0020
260	> 28,4576	278	> 54,0237	295	> 29,8182
261	>152,9052	279	> 62,2396	302	28,0756
262	> 27,1887	280	> 30,3689	303	> 22,7118
264	> 62,4317	281	0,0033	305	> 42,8266
265	> 55,1861	282	0,0029	307	> 61,0128
266	51,7585	283	9,1534	308	> 63,7552
267	> 59,6363	284	32,7505	311	> 21,1730
268	> 56,5274	288	0,0014	319	0,001

Ингибирование рецептора, содержащего вставленный домен киназы

(KDR: каталитический домен рецептора VEGF)

В этой стандартной фармакологической тест-процедуре белок KDR смешивают в присутствии или в отсутствие ингибиторного соединения с пептидным субстратом, подлежащим фосфорилированию, (сополимер глутаминовой кислоты и тирозина, Е:У :: 4:1) и другими кофакторами, такими как Mg^{++} и ванадат натрия (ингибитор протеинтирозинфосфатазы), в подходящем буфере для поддержания pH (7,2). Затем добавляют АТФ и радиоактивную метку (^{32}P - или ^{33}P -меченую АТФ) для инициации фосфорилирования. После инкубирования радиоактивный фосфат, связанный с кислотонерастворимой фракцией тест-смеси, определяют количественно как отражение фосфорилирования субстрата.

Эту радиоактивную форму теста использовали для идентификации ингибиторов активности тирозинкиназы KDR, где IC_{50} представляет собой концентрацию лекарственного средства, которая ингибирует фосфорилирование субстрата на 50%.

Таблица 13. Ингибирование рецептора, содержащего вставленный домен киназы (KDR)

№ примера	IC_{50} KDR (мкг/мл)	№ примера	IC_{50} KDR (мкг/мл)
9	> 30	241	> 30
18	> 30	242	> 30
49	> 30	243	> 30
76	0,7	244	> 30
82	3	246	> 10
84	0,3	248	10
85	0,3	249	> 10
86	3	250	> 10
87	3	275	> 30
97	0,1	276	> 30
127	10	277	> 30
128	8	278	> 30
145	> 30	279	> 30
154	> 30	280	> 30
160	30	281	3
176	3	282	2
177	0,05	283	30
208	10	284	30
209	30	288	10
216	30	290	10
217	30	291	10
218	> 30	292	10
229	0,2	293	10
232	> 30	294	6
233	> 30	295	10
234	> 30	305	30
238	> 30	307	30
239	> 30	308	30
240	> 30	319	0,5

Тест киназы митоген-активируемого протеина (МАРК)

Для оценки ингибиторов МАР-киназы (киназы митоген-активируемого протеина) использовали двухкомпонентную совокупную стандартную фармакологическую тест-процедуру, в которой измеряют фосфорилирование остатков серина/треонина в подходящей последовательности в субстрате в присутствии и в отсутствие предполагаемого ингибитора. Сначала рекомбинантную MEK 1 (МАРКК) использовали для активации рекомбинантной ERK2 (МАРК) человеками активированную МАРК (ЕРК) инкубировали с субстратом (пептидом MBP или MYC) в присутствии АТФ, Mg^{++} и радиоактивно меченой ^{33}P -АТФ. Фосфорилированный пептид улавливали на фосфоцеллюлозном фильтре Р 81 (бумажный фильтр или погруженный в микротитрационный планшет), промывали и считали сцинтилляционными способами.

Пептидными субстратами в этом тесте были MBP, пептидный субстрат (APRTPGGRR) или синтетический Мус-субстрат, (KKFELLPTPPLSPSRR • 5 TFA). Применяемые рекомбинантные ферменты получали в виде GST-слитых (гибридных) белков ERK 2 человека и MEK 1 человека. Пробы ингибиторов готовили в виде 10X исходных растворов в 10% ДМСО и подходящую аликвоту использовали для получения либо 10 мкг/мл для дозы однократного скрининга, либо конечной концентрации 100, 10, 1 и 0,1 мкМ для кривой доза-ответ. Конечные концентрации ДМСО были меньше или равны 1%.

Реакцию проводили следующим образом в 50 мМ киназном Трис-буфере, рН 7,4 в реакционном объеме 50 мкл. Подходящий

объем киназного буфера и пробы ингибитора добавляли в пробирку. Обеспечивали подходящее разбавление фермента для получения 2-5 мкг рекомбинантной MAPK (Erk) на пробирку. Ингибитор инкубировали с MAPK (Erk) в течение 30 минут при 0°C. Рекомбинантную Mek (MAPKK) (0,5-2,5 мкг) или полностью активированную Mek (0,05-0,1 единиц) добавляли для активации Erk и инкубировали в течение 30 минут при 30°C. Затем добавляли субстрат и гамма-³³P-АТФ для получения конечной концентрации 0,5-1 мМ MBPP или 250-500 мкМ Мус; 0,2-0,5 мКи гамма-³³P-АТФ на пробирку; 50 мкМ конечной концентрации АТФ. Пробы инкубировали при 30°C в течение 30 минут и реакцию останавливали добавлением 25 мкл охлажденной льдом 10% ТСА. После охлаждения проб на льду в течение 30 минут 20 мкл пробы переносили на фосфоцеллюлозную фильтровальную бумагу Р 81 или МТР (микротитрационный планшет) с погруженным фильтром Р 81. Фильтровальные диски или МТР промывали 2 раза большим объемом 1% уксусной кислоты, затем 2 раза водой. Фильтры или планшеты недолго сушили на воздухе перед добавлением сцинтилляционной смеси и пробы считали в подходящем сцинтилляционном счетчике, установленном на регистрацию изотопа ³³P. Пробы включали в себя позитивный контроль (активированный фермент плюс субстрат); контроль без фермента; контроль без субстрата; пробы с различными концентрациями предполагаемого ингибитора и пробы со ссылочными ингибиторами (другими активными соединениями или неспецифическими ингибиторами, такими как стауроспорин или K252 В).

Сырые данные (необработанные результаты) получали в виде имп/мин. Определяли среднее для повторностей проб и вносили поправку на фон. Средние результаты в имп/мин. представлены в таблице по группам и % ингибирования тест-соединением вычислялся в виде (корректированные имп/мин. контроля-корректированные имп/мин. пробы/контроль) $\times 100 = \%$ ингибирования. При тестировании нескольких концентраций ингибитора величины IC_{50} (концентрации, дающей 50% ингибирование) определяли графически на кривой доза-ответ для % ингибирования или с использованием подходящей компьютерной программы. В приведенной ниже таблице могут быть отдельные данные для одного и того же соединения; это является указанием на то, что это соединение оценивали более одного раза.

Таблица 14
Тест киназы митоген-активируемого протеина
(МАРК)

№ примера	IC_{50} ЕСК (мкМ)	№ примера	IC_{50} ЕСК (мкМ)	№ примера	IC_{50} ЕСК (мкМ)
3	> 100	47	> 100	131	> 100
6	> 100	48	10	131	> 100
7	25	49	> 100	132	> 100
8	> 100	49	> 100	133	> 100
9	> 100	50	> 100	134	> 100
13	> 100	61	> 100	134	80
14	> 100	62	2	135	10
15	> 100	62	20	135	30
16	3,3	63	> 100	135	> 100
16	34	64	> 100	136	70
17	> 100	64	3	136	> 100
18	> 100	65	40	136	> 100
19	29	76	< 1	138	2,3

RU 2202551 C2

23	> 100	81	0,1	138	38
31	8	82	5,5	139	35
31	< 1	83	1,8	140	> 100
31	2	83	25	141	35
35	2,5	84	< 1	143	40
35	9	84	< 1	144	40
38	45	85	< 1	145	35
39	40	85	< 1	146	6
40	> 100	85	0,2	147	80
41	1,4	86	1,8	149	2
43	30	86	2	149	4
44	18	87	< 1	150	> 100
45	> 100	87	< 1	150	> 100
46	> 100	87	2	152	< 1
46	> 100	87	30	152	40
46	> 10	88	< 10	153	> 100
46	> 30	88	> 50	154	20
46	> 100	89	2,5	155	3
46	> 100	89	4	155	< 1
47	< 1	89	> 50	156	> 100
47	< 1	89	2	157	90
47	> 100	99	40	158	< 1
47	9,2	100	20	158	< 1
47	7	101	20	158	< 1
47	1,3	105	> 100	158	0,3
47	8	108	> 100	159	> 100
47	10	110	40	160	30
47	8	111	100	161	55
47	9	112	> 100	162	35
47	20	117	40	163	> 100

RU 2202551 C2

47	5	117	28	164	> 100
47	< 1	125	> 100	165	> 100
47	1	126	> 100	166	> 100
47	< 1	127	6	167	> 100
47	5	129	60	168	80
47	< 1	130	> 100	169	> 100
47	2	130	> 100	170	> 100
47	> 100	130	> 100	171	100
172	90	252	100	280	> 100
173	8	254	< 1	281	2,5
174	2,5	254	< 1	281	2,5
176	> 100	254	9	282	> 100
177	40	254	< 0,5	282	> 100
186	3	255	< 1	283	> 100
186	7	255	< 1	284	4
186	2,5	255	0,2	288	16
187	> 100	255	10	290	3
188	< 1	255	< 1	291	> 100
188	50	255	2	292	> 100
188	30	255	10	293	> 100
189	50	255	0,2	294	9
190	12	256	95	295	50
191	40	256	3	296	3,5
191	> 100	257	> 100	298	< 1
192	> 100	258	4	299	> 100
192	> 100	258	1	300	20
193	50	258	< 1	301	12
194	> 100	259	3	303	> 100
197	35	259	> 50	305	> 100
198	15	259	> 100	311	2

RU 2202551 C2

198	7	259	> 100	311	70
200	> 100	260	55	311	2,5
203	< 1	261	< 1	312	> 100
203	< 1	261	< 1	313	> 100
203	0,8	261	< 1	318	70
204	35	261	5	319	< 1
205	> 100	262	4	319	< 1
208	13	262	1,2	323	15
209	9	263	80	324	100
229	< 1	264	3	325	> 100
229	< 1	264	1	326	35
232	> 100	254	3	327	10
232	45	264	8	327	3
232	> 100	265	20	327	> 100
233	80	266	> 100	328	> 100
234	> 100	268	15	329	> 100
238	> 100	269	5	330	> 100
239	> 100	269	< 1	331	> 100
240	10	269	3	332	25
241	> 100	269	8	332	< 50
242	10	270	> 100	333	10
243	> 100	270	> 100	339	65
244	> 100	275	> 100	339	50
246	35	276	> 100	340	> 100
248	8	277	> 100	340	> 100
249	15	278	> 100	341	> 100
250	10	279	> 100	342	> 100
343	60	363	25	383	> 100
344	> 100	364	> 100	384	> 100
345	> 100	365	> 100	385	90

RU 2202551 C2

348	> 100	366	< 1	386	> 100
348	80	366	10	387	> 100
349	> 100	366	4	388	25
349	> 100	366	3	388	50
351	32	366	50	389	> 100
353	40	366	4	390	> 100
354	> 100	374	< 1	391	> 100
355	45	374	2	392	40
356	> 100	377	> 100	393	40
357	> 100	379	40	394	> 100
358	18	380	> 100	395	15
359	> 100	381	> 100	396	50
362	> 100	382	> 100		

На основании результатов, полученных для характерных соединений данного изобретения, соединения изобретения являются противоопухолевыми агентами, которые полезны при лечении, ингибировании роста или искоренении опухолей. В частности, соединения данного изобретения полезны для лечения, ингибирования роста или искоренении опухолей, которые экспрессируют EGFR, таких как опухоли молочной железы, почек, мочевого пузыря, ротовой полости, глотки, пищевода, желудка, ободочной кишки, яичника или легкого. Кроме того, соединения данного изобретения полезны при лечении, ингибировании роста или искоренении опухолей молочной железы, экспрессирующих рецепторный белок, продуцируемый онкогеном erbB2 (Her2).

Соединения данного изобретения могут быть приготовлены в виде готовой формы в чистом виде или объединены с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями для введения, например, растворителями, разбавителями и т.п., и могут вводиться перорально в таких формах, как таблетки, капсулы, диспергируемые порошки, гранулы или суспензии, содержащие, например, от ~0,05 до 5% суспендирующего агента, сиропы, содержащие, например, от ~10 до 50% сахара, и эликсиры, содержащие, например, от ~20 до 50% этанола, и т.п., или парентерально в форме стерильных инъекционных растворов или суспензий, содержащих от ~0,05 до 5% суспендирующего агента в изотонической среде. Такие фармацевтические препараты могут содержать, например, от ~0,05 до ~90% активного ингредиента в сочетании с носителем, более обычно между ~5% и 60% по весу. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, образуют следующий аспект данного изобретения.

Эффективная доза применяемого активного ингредиента может варьироваться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения и тяжести подлежащего лечению состояния. Однако, в общем, удовлетворительные результаты получают при введении соединений изобретения при суточной дозе от ~0,5 до ~1000 мг/кг веса тела животного, необязательно предоставляемой в виде разделенных доз два-четыре раза в день или в форме с продолжительным высвобождением.

Для наиболее крупных млекопитающих общая суточная доза составляет от ~ 1 до 1000 мг, предпочтительно от ~2 до 500 мг. Дозированные формы, пригодные для внутреннего использования, содержат от ~0,5 до 1000 мг активного соединения в тонкоизмельченной смеси с твердым или жидким фармацевтически приемлемым носителем. Эта схема приема лекарственного средства может быть скорректирована для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, несколько разделенных доз могут вводиться ежедневно или доза может быть пропорционально уменьшена, если этого требует острая необходимость терапевтической ситуации.

Соединения изобретения могут вводиться перорально, а также внутривенно, внутримышечно или подкожно. Твердые носители включают крахмал, лактозу, дикальцийфосфат, микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу и каолин, тогда как жидкие носители включают стерильную воду, полиэтиленгликоли, неионные поверхностно-активные вещества и съедобные масла, такие как кукурузное, арахисовое и кунжутное масла, в зависимости от природы активного ингредиента и конкретной формы желаемого введения. Могут преимущественно включаться адъюванты, обычно используемые при приготовлении фармацевтических композиций, такие как улучшающие вкус и запах агенты, красящие агенты, консервирующие агенты и антиоксиданты, например, витамин Е, аскорбиновая кислота, ВНТ и ВНА.

Предпочтительными фармацевтическими композициями с точки зрения легкости приготовления и введения являются твер-

дые композиции, особенно таблетки и наполненные твердым веществом или жидкостью капсулы. Предпочтительным является пероральное введение.

В некоторых случаях может быть желательным введение этих соединений непосредственно в дыхательные пути в форме аэрозоля.

Соединения изобретения могут также вводиться парентерально или внутривенно. Растворы или суспензии этих активных соединений в виде свободного основания или фармацевтически приемлемой соли могут быть приготовлены в воде, подходящим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии могут также приготавливаться в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, пригодные для применения в виде инъекций включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях, эта форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить с помощью шприца. Она должна быть стабильной в условиях приготовления и хранения и должна предохраняться от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, на-

пример, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Для лечения рака соединения данного изобретения могут вводиться в сочетании с другими противоопухолевыми веществами или с лучевой терапией. Эти другие вещества или лучевая терапия могут предоставляться в одно и то же время или в разное время с соединениями изобретения. Такие комбинаторные методы терапии могут действовать синергически и приводить к улучшенной эффективности. Например, соединения изобретения могут использоваться в сочетании с митотическими ингибиторами, такими как таксол или винбластин, алкилирующими агентами, такими как цисплатин или циклофосамид, антимабоцитами, такими как 5-фторурацил или гидроксимочевина, интеркаляторами ДНК, такими как адриамицин или блеомицин, ингибиторами топоизомеразы, такими как этопозид или камптотецин, и антиэстрогенами, такими как тамоксифен.

Ниже описывается получение характерных примеров соединений данного изобретения.

Пример 1

1,4-дигидро-7-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 30,2 г (245,2 ммоль) 3-метоксианилина и 41,5 г (245,2 ммоль) этил(этоксиметил)цианоацетата нагревают в отсутствие растворителя до 140°C в течение 30 минут. К полученному маслу добавляют 1200 мл Dowtherm. Раствор нагрева-

ют при температуре дефлегмации с перемешиванием в атмосфере азота в течение 22 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и твердое вещество собирают и промывают гексанами. Твердое вещество перекристаллизовывают из уксусной кислоты с получением 17 г 1,4-дигидро-7-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонитрила: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 200,9.

Пример 2

4-хлор-7-метокси-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 4,0 г (20 ммоль) 1,4-дигидро-7-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонитрила и 8,3 г (40 ммоль) пентахлорида фосфора нагревают при 165°C в течение 3 часов. Смесь разбавляют гексанами и твердое вещество собирают. Твердое вещество смешивают с насыщенным раствором соли и разбавленным раствором гидроксида натрия и экстрагируют несколько раз смесью тетрагидрофурана и этилацетата. Раствор сушат над сульфатом магния и фильтруют через подушку силикагеля с получением 3,7 г 4-хлор-7-метокси-3-хинолинкарбонитрила в виде белого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 218,9.

Пример 3

4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-3-хинолинкарбонитрил

Раствор 2,97 г (13,6 ммоль) 4-хлор-7-метокси-3-хинолинкарбонитрила и 4,67 г (27,2 ммоль) 3-броманилина в 76 мл метоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в атмо-

сфере азота в течение 5 часов. Раствор охлаждают и разбавляют эфиром. Твердое вещество собирают и промывают эфиром. Твердое вещество перемешивают с горячей смесью этилацетата и раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют и остаток перекристаллизовывают из смеси хлороформ-этилацетат с получением 1,6 г 4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-3-хиолинкарбонитрила в виде белого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 354,1, 356,1.

Пример 4

1,4-дигидро-7-метокси-6-нитро-4-оксо-3-хиолинкарбонитрил

К суспензии 10 г (49,6 ммоль) 1,4-дигидро-7-метокси-4-оксо-3-хиолинкарбонитрила в 160 мл трифторуксусного ангидрида добавляют 6 г (74,9 ммоль) нитрата аммония в течение 3 часового периода. Смесь перемешивают еще два часа. Избыток ангидрида удаляют при пониженном давлении при 45°C. Остаток перемешивают с 500 мл воды. Твердое вещество собирают и промывают водой. Твердое вещество растворяют в 1000 мл кипящей уксусной кислоты и раствор обрабатывают обесцвечивающим древесным углем. Смесь фильтруют и концентрируют до объема 300 мл. Охлаждение дает твердое вещество, которое собирают с получением 5,4 г 1,4-дигидро-7-метокси-6-нитро-4-оксо-3-хиолинкарбонитрила в виде коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 246.

Пример 5

4-хлор-7-метокси-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил

Смесь 5,3 г (21,6 ммоль) 1,4-дигидро-7-метокси-6-нитро-4-оксо-3-хиолинкарбонитрила и 9 г (43,2 ммоль) пентахлорида фосфора нагревают при 165°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют гексанами и твердое вещество собирают. Твердое вещество растворяют в 700 мл этилацетата и промывают холодным разбавленным раствором гидроксида натрия. Раствор сушат над сульфатом магния и фильтруют через подушку силикагеля с получением 5,2 г 4-хлор-7-метокси-6-нитро-3-хиолинкарбонитрила в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

Пример 6

4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-6-нитро-3-хиолинкарбонитрил

Раствор 5,2 г (19,7 ммоль) 4-хлор-7-метокси-6-нитро-3-хиолинкарбонитрила и 3,7 г (21,7 ммоль) 3-броманилина в 130 мл метоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционную смесь выливают в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Твердое вещество собирают и промывают водой и сушат на воздухе. Твердое вещество хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью хлороформ-этилацетат 9:1. Растворитель удаляют из фракций продукта с получением 1,2 г 4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-6-нитро-3-хиолинкарбонитрила в виде желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N

Пример 7

6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-
3-хиолинкарбонитрил

Смесь 2,05 г (5,1 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-6-нитро-3-хиолинкарбонитрила, 1,37 г (25,7 ммоль) хлорида аммония и 0,86 г (15,4 ммоль) порошкообразного железа перемешивают при температуре дефлегмации в 26 мл воды и 26 мл метанола в течение 2 часов. Смесь разбавляют этилацетатом и горячую смесь фильтруют. Органический слой отделяют от фильтрата и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесями хлороформа и этилацетата. Фракции продукта объединяют с получением 1,3 г 6-амино-4-[(3-бром-фенил)-амино]-7-метокси-3-хиолинкарбонитрила в виде желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 369,1, 371,1.

Пример 8

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-7-метокси-6-хиолинил]-
2-бутинамид

К раствору 1,44 г (17,14 ммоль) 2-бутиновой кислоты и 2,26 г (16,5 ммоль) изобутилхлорформиата в 30 мл тетрагидрофурана при 0°C, при перемешивании, добавляют 3,1 г (3,4 ммоль) N-метилморфолина. Этот раствор смешанного ангид-

рида добавляют к перемешиваемому раствору 1,13 г (3,06 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-3-хинолинкарбонитрила в 30 мл тетрагидрофурана в виде трех порций в течение 24-часового периода. Растворитель удаляют. Остаток перемешивают с разбавленным раствором бикарбоната натрия. Твердое вещество собирают и промывают водой и эфиром. Его перекристаллизовывают из 1-бутанола. Полученное твердое вещество помещают в горячий тетрагидрофуран и фильтруют через силикагель. Фильтрат концентрируют и разбавляют гексанами с получением 0,71 г N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-7-метокси-6-хинолинил]-2-бутинамида в виде желтого порошка: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 437,1, 438,1.

Пример 9

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-7-метокси-6-хинолинил]-2-пропенамид

К раствору 1,5 г (4,06 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-3-хинолинкарбонитрила и 0,45 мл N-метилморфолина в 30 мл тетрагидрофурана добавляют при 0°C, при перемешивании, 0,42 г (4,7 ммоль) акрилоилхлорида в течение 15 минут. Спустя 1 час при 0°C раствор разбавляют 200 мл этилацетата. Смесь промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесями хлороформ-этилацетат, с получением 0,5 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого

твердого порошка: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 423, 1, 425, 1.

Пример 10

Этиловый сложный эфир 2-циано-3-(4-нитрофениламино)
акриловой кислоты

4-нитроанилин (60,0 г, 0,435 моль) и этил(этоксиметилен)цианоацетат (73,5 г, 0,435 моль) смешивают механически в колбе. Смесь нагревают при 100°C в течение 0,5 ч, после чего она расплавляется и повторно отверждается. Порцию 114 г неочищенного продукта перекристаллизовывают из диметилформамида с получением 44,2 г желтых кристаллов; т.пл. 227-228,5°C.

Пример 11

1,4-дигидрохинолин-6-нитро-4-оксо-3-карбонитрил

Суспензию 25,0 г (95,8 ммоль) этилового сложного эфира 2-циано-3-(4-нитрофениламино)акриловой кислоты в 1,0 л Dowtherm A нагревают при 260°C в атмосфере N₂ в течение 12,5 часов. Охлажденную реакционную смесь выливают в 1,5 л гексана. Продукт собирают, промывают водой с гексаном и горячим эта-нолом и сушат в вакууме. Получают 18,7 г коричневого твердого вещества. Аналитическую пробу получают перекристаллизацией из смеси диметилформамид/этанол: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 216.

Пример 12

4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 31,3 г (0,147 моль) 6-нитро-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбонитрила и 160 мл оксихлорида фосфора нагревают при температуре дефлегмации в течение 5,5 часов. Оксихлорид фосфора удаляют в вакууме и остаток выливают на лед и нейтрализуют бикарбонатом натрия. Продукт собирают, промывают водой и сушат в вакууме (50°C). Получают 33,5 г рыжевато-коричневого твердого вещества; твердое вещество: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 234.

Пример 13

4-[(3-бромфенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 17,0 г (73,1 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила и 15,1 г (87,7 ммоль) 3-броманилина в 425 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в течение 5 часов. Добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия и затем весь летучий материал удаляют в вакууме. Остаток суспендируют с гексаном и продукт собирают и промывают гексаном. Неочищенный продукт промывают водой и сушат в вакууме (60°C). Получают 22,5 г желтого твердого вещества. Аналитическую пробу получают перекристаллизацией из этилацетата; т.пл. 258-259°C.

Пример 14

6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 4,00 г (10,8 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-6-ни-

тро-3-хиолинкарбонитрила и 12,2 г (54,2 ммоль) дигидрата SnCl_2 в 160 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N_2 в течение 1,3 ч. После охлаждения до 25°C добавляют смесь воды со льдом и бикарбонат натрия и смесь перемешивают в течение 2 часов. Экстракция хлороформом, обработка Darco, высушивание (сульфат магния) и удаление растворителя дают 3,9 г коричневых кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 339.

Пример 15

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-
2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,788 г, 5,75 ммоль) и N-метилморфолин (0,581 г, 5,75 ммоль) добавляют к охлажденному льдом раствору 0,485 г (5,75 ммоль) 2-бутиновой кислоты в 20 мл тетрагидрофурана в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 10 минут добавляют раствор 1,50 г (4,42 ммоль) 6-аминс-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 10 мл тетрагидрофурана и смесь перемешивают в течение ночи при 25°C . Затем добавляют второй эквивалент предварительно образованного смешанного ангидрида. Спустя 6 часов, реакционную смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный раствор соли. Продукт собирают и промывают горячим этилацетатом и этанолом и сушат в вакууме с получением 0,638 г желтого твердого вещества; т.пл. $283-285^\circ\text{C}$ (разл.).

Пример 16

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]ацетамид

Триэтиламин (0,359 г, 3,55 ммоль) и ацетилхлорид (0,277 мг, 3,55 ммоль) добавляют к охлажденному льдом раствору 1,00 г (2,96 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 8 мл метиленхлорида и 6 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение ночи при 25°C летучий материал удаляют и остаток суспендируют с водой и собирают. Перекристаллизация из этанола дает 0,543 г коричневого твердого вещества; т.пл. 258-261°C (разл.).

Пример 17

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]бутанамид

Триэтиламин (0,359 г, 3,55 ммоль) и бутирилхлорид (0,380 мг, 3,55 ммоль) добавляют к охлажденному льдом раствору 1,00 г (2,96 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 12 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение ночи при 25°C летучий материал удаляют и остаток суспендируют с водой и собирают. Остаток промывают кипящим метанолом и сушат в вакууме с получением 0,773 г коричневого порошка; т.пл. 276-277°C (разл.).

Пример 18

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-

2-пропенамид

Триэтиламин (0,359 г, 3,55 ммоль) и акрилоилхлорид (0,321 г, 3,55 ммоль) добавляют к охлажденному льдом раствору 1,00 г (2,96 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 12 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение ночи при 25°C летучий материал удаляют и остаток суспендируют с водой и собирают. Перекристаллизация из этанола дает 0,580 г коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 393, 395.

Пример 19

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-

2-хлорацетамид

Триэтиламин (0,359 г, 3,55 ммоль) и хлорацетилхлорид (0,402 г, 3,55 ммоль) добавляют к охлажденному льдом раствору 1,00 г (2,96 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 12 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение ночи при 25°C летучий материал удаляют и остаток суспендируют в воде и собирают. Перекристаллизация из метанола дает 0,540 г рыжевато-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 415, 417.

Пример 20

4-[(3,4-дибромфенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 6,20 г (26,6 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила и 8,00 г (31,9 ммоль) 3,4-диброманилина в 160 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂ в течение 5 часов. Добавляют насыщенный бикарбонат натрия и летучий материал удаляют. Остаток суспендируют с гексаном, собирают, промывают гексаном и водой и сушат. Нерастворимый материал повторно экстрагируют кипящим этилацетатом и затем раствор фильтруют через силикагель. Растворитель удаляют с получением 3,80 г зеленого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 449.

Пример 21

6-амино-4-[(3,4-дибромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 4,90 (10,9 ммоль) 4-[(3,4-дибромфенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила и 12,4 г (54,7 ммоль) дигидрата SnCl₂ в 200 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂ в течение 1,5 часов. После охлаждения до 25°C реакционную смесь разбавляют смесью воды со льдом, нейтрализуют бикарбонатом натрия и перемешивают в течение 2 часов. Затем этот раствор экстрагируют хлороформом, обрабатывают Darco, сушат (сульфат магния) и упаривают. После высушивания в вакууме (40°C) получают 1,25 г коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 417, 429, 421.

Пример 22

N-[4-[(3,4-дибромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-
2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,984 г, 7,18 ммоль) и N-метил-морфолин (0,725 г, 7,18 ммоль) добавляют к охлажденному льдом раствору 0,604 г (7,18 ммоль) 2-бутиновой кислоты в 25 мл тетрагидрофурана. Спустя 10 минут добавляют по каплям раствор 1,20 г (2,87 ммоль) 6-аминс-4-[(3,4-дибромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 12 мл тетрагидрсфурана. После перемешивания в течение ночи при 25°C летучей материал удаляют и остаток суспендируют в воде и фильтруют. Неочищенный продукт промывают кипящим EtOAc и этанолом и сушат в вакууме (50°C) с получением 0,651 г коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 485.

Пример 23

6-нитро-4-[(3-трифторметилфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 10,6 г (45,7 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хиолинкарбонитрила и 8,82 г (54,8 ммоль) 3-(трифторметил)анилина в 270 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂ в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляют этанолом, нейтрализуют насыщенным бикарбонатом натрия и упаривают. Остаток суспендируют с гексаном, собирают, промывают гексаном и водой и сушат в вакууме (60°0) с получением 10,9 г желтого твердого вещества. 2,00 г образца перекристаллизовывают из этанола с получением 1,20 г светло-желтого твердого вещества; т.пл. 260-261°C.

Пример 24

6-амино-4-[(3-трифторметилфенил)амино]-

3-хиолинкарбонитрил

Суспензию 6,00 г (16,8 ммоль) 6-нитро-4-[(3-трифторметилфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила и 18,9 г (83,3 ммоль) дигидрата SnCl_2 в 240 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N_2 в течение 1 часа. После охлаждения до 25°C реакционную смесь разбавляют смесью воды со льдом, нейтрализуют бикарбонатом натрия и перемешивают в течение 2 часов. Продукт экстрагируют хлороформом, обрабатывают Darco, сушат (сульфат магния) и упаривают. Остаток фильтруют через силикагель (10% метанол в хлороформе), упаривают и сушат в вакууме (40°C) с получением 4,87 г коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 329.

Пример 25

N-[4-[(3-трифторметилфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-

2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (1,56 г, 11,4 ммоль) и N-метилморфолин (1,15 г, 11,4 ммоль) добавляют к охлажденному на льду раствору 0,961 г (11,4 ммоль) 2-бутиновой кислоты в 40 мл тетрагидрофурана в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 10 минут добавляют по каплям раствор 6-амино-4-[(3-трифторметилфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 12 мл тетрагидрофурана. После перемешивания при 25°C в течение ночи летучий материал удаляют и остаток суспендируют в воде и

фильтруют. Неочищенный продукт промывают 3 раза небольшими порциями горячего этилацетата и затем сушат в вакууме (45°C) с получением 0,831 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 395.

Пример 26

3-карбэтокси-4-гидрокси-6,7-диметоксихинолин

Смесь 30,6 г 4-аминовератрола и 43,2 г диэтилэтоксиметиле-
малоната нагревают при 100°C в течение 2 часов и при 165°C в течение 0,75 часа. Полученное таким образом промежуточное соединение растворяют в 600 мл дифенилового эфира и полученный раствор нагревают при температуре дефлегмации в течение 2 часов, охлаждают и разбавляют гексаном. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают гексаном и затем эфиром и сушат с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества, т.пл. 275-285°C.

Пример 27

3-карбэтокси-4-хлор-6,7-диметоксихинолин

Смесь 28,8 г 3-карбэтокси-4-гидрокси-6,7-диметоксихинолина и 16,6 мл оксихлорида фосфора перемешивают при 110°C в течение 30 минут, охлаждают до 0°C и обрабатывают смесью льда и гидроксида аммония. Полученное серое твердое вещество фильтруют, промывают водой и эфиром и сушат, т.пл. 147-150°C.

Пример 28

Этиловый сложный эфир 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диметокси-
3-хинолинкарбоновой кислоты

Смесь 14,8 г 3-карбэтокси-4-хлор-6,7-диметоксихинолина, 9,46 г 3-броманилина, 4,05 мл пиридина и 150 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в течение 30 минут, упаривают для удаления этанола и распределяют в смеси дихлорметан-водный бикарбонат натрия. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток перекристаллизовывают из этанола с получением белого твердого вещества, т.пл. 155-158°C.

Пример 29

4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диметокси-
3-хинолинкарбоновая кислота

Смесь 13 г этилового сложного эфира 4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбоновой кислоты, 15 мл 10 к гидроксид натрия и 300 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в течение 2 часов. После выпаривания большей части этанола осадок разбавляют водой и подкисляют дигидрофосфатом натрия до pH 7. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат, т.пл. 282-285°C.

Пример 30

4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диметокси-

3-хинолинкарбоксамида

Смесь 4,03 г 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диметокси-3-хинолинкарбоновой кислоты, 3,24 г карбонилдиимидазола и 100 мл диметилформамида нагревают при 55°C в течение 30 минут, охлаждают до 0°C и насыщают газообразным аммиаком. После нагревания до 25°C полученный раствор перемешивают в течение 45 минут, нагревают при 50°C и упаривают для удаления диметилформамида. Остаток перемешивают с водой и полученное твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат. Перекристаллизация из ацетона дает серое твердое вещество, т.пл. 239-242°C.

Пример 31

4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диметокси-

3-хинолинкарбонитрил

К перемешиваемой смеси 3,02 г 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диметокси-3-хинолинкарбоксамида, 2,43 мл пиридина и 22,5 мл дихлорметана при 0°C добавляют 3,18 мл трифторуксусного ангидрида в течение 3 минут. Реакционную смесь нагревают до 25°C, перемешивают в течение 60 минут и концентрируют. Остаток растворяют в 38 мл метанола. Полученный раствор обрабатывают 15 мл 5 н NaOH при 25°C. Спустя 5 минут, раствор подкисляют диоксидом углерода и упаривают для удаления метанола. Остаток распределяют в смеси дихлорметан-

вода. Органический слой промывают водой, сушат и упаривают с получением белого твердого вещества. Перекристаллизация из смеси этилацетат-гексан дает т.пл. 224-228°C.

Пример 32

Этил 2-циано-3-(3,4-диметоксифениламино)акрилат

Смесь 7,66 г 4-аминовератрола, 8,49 г этилэтоксиметиленцианоацетата и 20 мл толуола нагревают при 100°C в течение 90 минут. Толуол выпаривают с получением твердого вещества, т.пл. 150-155°C.

Пример 33

1,4-дигидро-6,7-диметокси-4-оксо- 3-хинолинкарбонитрил

Смесь 40 г этил 2-циано-3-(3,4-диметоксифениламино)акрилата и 1,2 л Dowtherm® нагревают при температуре дефлегмации в течение 10 часов, охлаждают и разбавляют гексаном. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают гексаном и затем дихлорметаном и сушат; т.пл. 330-350°C (разл.).

Пример 34

4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 20 г 1,4-дигидро-6,7-диметокси-4-оксо-3-хинолинкарбонитрила и 87 мл оксихлорида фосфора нагревают при температуре дефлегмации в течение 2 часов, охлаждают и упаривают для удаления летучего материала. Остаток

перемешивают при 0°C со смесью дихлорметан-вода при добавлении твердого карбоната натрия до pH 8 водного слоя. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат и концентрируют. Перекристаллизация из дихлорметана дает твердое вещество, т.пл. 220-223°C.

Пример 35

4-[(3-фторфенил)амино]-6,7-диметокси- 3-хинолинкарбонитрил

Смесь 1,00 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,89 г 3-фторанилина, 0,32 мл пиридина и 12 мл этоксиэтанола перемешивают при температуре дефлегмации в течение 4 часов. Смесь охлаждают и распределяют в смеси дихлорметана и водного бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из этилацетата с получением твердого вещества, т.пл. 226-230°C.

Пример 36

Метил 2-(диметиламинометиленамино)бензоат

К перемешиваемому раствору 7,56 г метилантранилата в 50 мл диметилформамида при 0°C добавляют 5,6 мл оксихлорида фосфора в течение 15 минут. Смесь нагревают при 55°C в течение 45 минут, охлаждают до 0°C и разбавляют дихлорметаном. Смесь подщелачивают при 0°C медленным добавлением холодного 1 н NaOH до pH 9. Слой дихлорметана отделяют, про-

мывают водой, сушат и концентрируют до масла.

Пример 37

1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 1,03 г метил 2-(диметиламинометиленамино)бензоата, 0,54 г метоксида натрия, 1,04 мл ацетонитрила и 10 мл толуола нагревают при температуре дефлегмации в течение 18 часов. Смесь охлаждают, обрабатывают водой и доводят до pH 3 добавлением разбавленной HCl. Полученное твердое вещество экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из этанола с получением твердого вещества, т.пл. 290-300°C.

Пример 38

4-(циклогексиламино)-6,7-диметокси- 3-хинолинкарбонитрил

Раствор 1,24 (5 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 1,14 мл (0,99 г, 10 ммоль) циклогексиламина и 0,4 мл (0,39 г) пиридина в 10 мл метилцеллозольва нагревают при температуре дефлегмации на масляной бане при 148°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в 25 мл насыщенного водного бикарбоната натрия и полученное твердое вещество отфильтровывают. Это твердое вещество растворяют в метиленхлориде и раствор пропускают через Magnesol. К фильтрату добавляют гексаны и этот раствор упаривают на горячей пластине до образования кристаллов. Охлаждение дает 1,54 г 4-(циклогек-

силамино)-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила, т.пл. 193-195°C;
масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 312,1.

Пример 39

4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-дигидрокси- 3-хиолинкарбонитрил

5,11 г 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила и 30,74 г гидрохлорида пиридина тщательно смешивают и затем нагревают в атмосфере азота при 207°C в течение часа. После охлаждения реакцию обрабатывают приблизительно 100 мл воды и твердое вещество отфильтровывают. Это твердое вещество расщепляют метилцеллозольвом и промывают эфиром с получением 3,00 г 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-дигидрокси-3-хиолинкарбонитрила: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 356, 358.

Пример 40

8-[(3-бромфенил)амино]-[1,3]-диоксоло[4,5-g]хиолин- 7-карбонитрил

Смесь 2,17 г (6,09 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-дигидрокси-3-хиолинкарбонитрила, 0,59 мл (1,18 г, 9,14 ммоль) бромхлорметана и 2,98 г (9,14 ммоль) карбоната цезия в 20 мл N,N-диметилформамида нагревают и перемешивают в течение 2 часов на масляной бане при 111°C. Реакционную смесь выливают в 75 мл воды и экстрагируют четырьмя порциями по 50 мл метиленхлорида. Объединенные экстракты в метилен-

хлориде промывают несколькими порциями воды. Этот раствор помещают в масло в вакууме и растворяют в этилацетате. Этот раствор промывают несколько раз водой, затем насыщенным раствором соли. Раствор сушат над безводным сульфатом магния и упаривают до твердого вещества в вакууме с получением 0,95 г 8-[(3-бромфенил)амино]-[1,3]-диоксо[4,5-g]хинолин-7-карбонитрила, т.пл. 201-205°C: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 368,1, 370,1.

Пример 41

4-[(3-хлорфенил)амино]-6,7-диметокси-
3-хинолинкарбонитрил

Смесь 0,5 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,51 г 3-хлоранилина, 0,16 мл пиридина и 6 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 6 часов. Смесь охлаждают и распределяют в смеси дихлорметана и водного бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексаны с получением 0,37 г 4-[(3-хлорфенил)амино]-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 214-217°C.

Пример 42

4-[(3-трифторметилфенил)амино]-6,7-диметокси-
3-хинолинкарбонитрил

Смесь 1,24 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитри-

ла, 1,61 г 3-трифторметиланилина, 0,4 мл пиридина и 15 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 5 часов. Смесь охлаждают и распределяют в смеси дихлорметана и водного бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексаны с получением 1,34 г 4-[(3-трифторметилфенил)амино]-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 190-193°C.

Пример 43

4-[(3,4-диметоксифенил)амино]-6,7-диметокси-
3-хинолинкарбонитрил

Смесь 1,0 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 1,22 г 3,4-диметоксианилина, 0,32 мл пиридина и 12 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 5 часов. Смесь охлаждают и распределяют в смеси дихлорметана и водного бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из этилацетата с получением 0,96 г 4-[(3,4-диметоксифенил)амино]-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 230-240°C.

Пример 44

4-[(метилфенил)амино]-6,7-диметокси-
3-хинолинкарбонитрил

Смесь 0,86 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитри-

ла, 0,86 г N-метиланилина, 0,32 мл пиридина и 12 мл этокси-этанолa перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 24 часов. Смесь охлаждают и распределяют в смеси дихлорметана и водного бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексаны с получением 0,54 г 4-[(метилфенил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 137-141°C.

Пример 45

4-[(3-цианофенил)амино]-6,7-диметокси-
3-хиолинкарбонитрил

Смесь 0,5 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила, 0,47 г 3-аминобензонитрила, 0,16 мл пиридина и 12 мл этоксиэтанолa перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 5 часов. Смесь охлаждают и распределяют в смеси дихлорметана и водного бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексаны с получением 0,59 г 4-[(3-цианофенил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 285-288°C.

Пример 46

4-[(4-фторфенил)амино]-6,7-диметокси-
3-хиолинкарбонитрил

Смесь 0,5 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила,

0,44 г 4-фторанилина, 0,16 мл пиридина и 6 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 5 часов. Смесь охлаждают и распределяют в смеси дихлорметана и водного бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из этилацетата с получением 0,59 г 4-[(4-фторбензил)амино]-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 282-285°C.

Пример 47

4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диэтокси-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 0,36 г 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-дигидрокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,32 мл этилийодида и 0,55 г карбоната калия в 4 мл диметилсульфоксида перемешивают в течение 3 часов на масляной бане с нагреванием. Большую часть растворителя удаляют при пониженном давлении. Смесь смешивают с этилацетатом и водой. Органический слой промывают водой и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют с получением 0,23 г 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диэтокси-3-хинолинкарбонитрила, который после перекристаллизации из этилацетата обнаруживал т.пл. 173-175°C.

Пример 48

4-[(3-(гидроксиметил)фенил)амино]-6,7-диметокси-

3-хинолинкарбонитрил

Смесь 1,0 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,98 г 3-аминобензилового спирта, 0,32 мл пиридина и 12 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 3 часов. Смесь охлаждают и распределяют в смеси дихлорметана и водного бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат и упаривают. Остаток промывают горячим метанолом с получением 1,16 г 4-[(3-(гидроксиметил)фенил)амино]-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 250-255°C.

Пример 49

4-(3-бромфенокси)-6,7-диметокси-

3-хинолинкарбонитрил

Смесь 0,16 г 88% КОН и 1,73 г 3-бромфенола при 50°C обрабатывают 0,50 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила. Полученную смесь нагревают до 170°C в течение 30 минут, охлаждают и обрабатывают при 0°C 40 мл 0,1 н NaOH. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают водой и растворяют в метиленхлориде. Раствор промывают 0,5 н NaOH и водой, сушат и концентрируют. Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из смеси метиленхлорид-гексан с получением 4-(3-бромфенокси)-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в виде белого твердого вещества, т.пл. 187-190°C.

Пример 50

4-[(4-бромфенил)сульфанил]-6,7-диметокси-

3-хинолинкарбонитрил

К 1,89 г 4-бромтиофенола при 25°C в атмосфере аргона добавляют 0,16 г 88% КОН. Полученную смесь нагревают при 85°C в течение 15 минут, обрабатывают 0,50 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила и нагревают при 140°C в течение 1 часа и 160°C в течение 15 минут. Смесь охлаждают и перемешивают при 0°C с 40 мл 0,1 н NaOH. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают водой и растворяют в метиленхлориде. Раствор промывают 0,2 н NaOH и водой, сушат и концентрируют. Полученный остаток перекристаллизовывают из этилацетата с получением 4-[(3-бромфенил)сульфанил]-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в виде твердого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. 173-175°C.

Пример 51

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-3(E)-

хлор-2-пропенамид

и

Пример 52

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-3(Z)-

хлор-2-пропенамид

Смесь 3 г (28,2 ммоль) цис-3-хлоракриловой кислоты и 3,3 мл (37,5 ммоль) оксалилхлорида в 30 мл метиленхлорида, содержащую одну каплю диметилформамида, перемешивают в те-

чение 2,5 ч. Растворитель удаляют с получением хлорангидрида в виде смеси цис- и транс-изомеров.

К раствору 0,5 г (1,5 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила и 0,24 г (1,8 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 5 мл тетрагидрофурана добавляют при 0°C в атмосфере азота при перемешивании 0,21 г (1,7 ммоль) смеси изомеров 3-хлоракилоилхлорида в течение 4-минутного периода. Спустя 40 минут, при 0°C раствор разбавляют эфиром. Твердое вещество собирают и растворяют в смеси тетрагидрофурана и этилацетата. Смесь промывают насыщенным раствором соли и затем сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью хлороформ-этилацетат. Получают два продукта. Менее полярным продуктом является N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-3(E)-хлор-2-пропенамид: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 424,9, 427,0. Более полярным продуктом является N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-3(Z)-хлор-2-пропенамид: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 425,0, 427,0.

Пример 53

N-[4-(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-
2-метил-2-пропенамид

К раствору 0,5 г (1,48 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила и 0,194 г (1,92 ммоль) триэтиламина в 6 мл тетрагидрофурана добавляют при 0°C в атмо-

сфере азота при перемешивании 0,21 г (1,92 ммоль) 2-метил-акрилоилхлорида в течение 10-минутного периода. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливают в воду. Твердое вещество собирают и сушат на воздухе. Твердое вещество промывают кипящим этилацетатом и сушат на воздухе с получением 0,32 г N-[4-(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-2-метил-2-пропенамида: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 407, 409.

Пример 54

N-[4-[(3,4-дибромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-
2-пропенамид

К раствору 0,75 г (1,78 ммоль) 6-амино-4-[(3,4-дибромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила и 0,22 г (2,15 ммоль) триэтиламина в 10 мл тетрагидрофурана добавляют по каплям 0,195 г (2,15 ммоль) акрилоилхлорида. После перемешивания в течение ночи при 25°C летучий материал удаляют и остаток суспендируют в воде и твердое вещество собирают. Неочищенный продукт промывают кипящим этилацетатом и сушат в вакууме (50°C) с получением 0,609 г коричневого твердого вещества: масс-спектр с высоким разрешением (m/e): 470,9457.

Пример 55

N-[4-[(5-бром-3-пиридинил)амино]-6,7-диметокси-
3-хиолинкарбонитрил

Смесь 249 мг (1 ммоль) 3-циано-4-хлор-6,7-диметокси-

хинолина, 346 мг (2 ммоль) 3-амино-5-бромпиридина и 20 мг (~0,1 ммоль) моногидрата п-толуолсульфокислоты в 5 мл 2-метоксиэтанола перемешивают и нагревают при температуре дефлегмации на масляной бане при 153°C в течение 7 часов. После охлаждения в течение ночи при комнатной температуре твердое вещество отфильтровывают и промывают этанолом, затем эфиром с получением 287 мг (74,5%) N-[4-[(5-бром-3-пиридинил)амино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила с т.пл. 272-275°C: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 384,9, 386,8.

Пример 56

4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-бис(метоксиметокси)-
3-хиолинкарбонитрил

Смесь 0,36 г 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-дигидрокси-3-хиолинкарбонитрила, 0,30 мл 2-хлорметилметилового эфира и 0,55 г карбоната калия в 4 мл диметилформамида перемешивают в течение 6 часов при 0°C. Большую часть растворителя удаляют при пониженном давлении. Смесь смешивают с этилацетатом и водой и pH доводят до 8 разбавленной хлористоводородной кислотой. Органический слой промывают водой и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют с получением 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-бис(метоксиметокси)-3-хиолинкарбонитрила, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 356, 358.

Пример 57

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]- 4-гидрокси-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,214 г, 1,57 ммоль) и N-метилмор-
фолин (0,190 г, 1,88 ммоль) добавляют к охлажденному на льду
раствору 0,336 г (1,57 ммоль) 4-(трет-бутилдиметилсиланилок-
си)-2-бутиновой кислоты в 15 мл тетрагидрофурана в атмосфере
N₂. После перемешивания в течение 30 минут раствор переносят
в капельную воронку, закупоренную стеклянной ватой и добав-
ляют по каплям к раствору 0,4 г (1,18 ммоль) 6-амино-4-[(3-
бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 3 мл тетрагидрофу-
рана и 1,5 мл пиридина. Смесь перемешивают при 25°C в тече-
ние 1 часа. Реакционный раствор выливают в этилацетат и про-
мывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и на-
сыщенным раствором соли. Продукт собирают и очищают колоноч-
ной флэш-хроматографией (60% этилацетат в гексане) с получе-
нием 0,220 г N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-
4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-бутинамида в виде желтого
твердого вещества (35%); ESMS m/z 535,1 (M+H⁺).

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-трет-
бутилдиметилсиланилокси)-2-бутинамид (0,120 г, 0,224 ммоль)
растворяют в 25 мл раствора (уксусная кислота:тетрагидрофу-
ран:вода = 3:1:1) и перемешивают в течение ночи при 25°C.
Реакционную смесь выливают в этилацетат и промывают насыщен-
ным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рас-

твором соли. Продукт собирают, промывают этилацетатом и сушат в вакууме с получением 0,085 г желтого твердого вещества (90%); ESMS m/z 421,2 (M+H⁺); т.пл. 253-254°C (разл.).

Пример 58

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-
4-морфолино-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,161 г, 1,18 ммоль) и N-метилморфолин (0,150 г, 1,48 ммоль) добавляют к охлажденному на льду раствору 0,250 г (1,48 ммоль) 4-морфолино-2-бутиновой кислоты в 10 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 минут добавляют раствор 0,250 г (0,74 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 8 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасят смесью воды со льдом и затем смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный раствор соли. Продукт собирают, промывают этилацетатом и сушат в вакууме с получением 0,096 г (27%) желтого твердого вещества; ESMS m/z 490,1 (M+H⁺); т.пл. 112-115°C.

Пример 59

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-
4-диметиламино-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,260 г, 1,91 ммоль) и N-метилморфолин (0,594 г, 5,88 ммоль) добавляют к охлажденному на льду раствору 0,370 г (2,94 ммоль) 4-диметиламино-2-бутиновой ки-

слоты в 50 мл тетрагидрофурана в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 30 минут добавляют раствор 0,500 г (1,47 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 10 мл пиридина и смесь перемешивают при $0^\circ C$ в течение 2 часов. Реакцию гасят водой со льдом и затем смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный раствор соли. Продукт собирают, промывают этилацетатом и сушат в вакууме с получением 0,144 г (21%) желтого твердого вещества; ESMS m/z 448,0 ($M+H^+$); т.пл. $114-118^\circ C$.

Пример 60

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-
4-метокси-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,410 г, 3,0 ммоль) и N-метилморфин (0,910 г, 9,0 ммоль) добавляют к охлажденному на льду раствору 0,680 г (6,0 ммоль) 4-метокси-2-бутиновой кислоты в 20 мл тетрагидрофурана в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 30 минут добавляют раствор 0,500 г (1,47 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 10 мл пиридина и смесь перемешивают при $0^\circ C$ в течение 2 часов. Реакцию гасят водой со льдом и затем смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный раствор соли. Продукт собирают, промывают этилацетатом и сушат в вакууме с получением 0,200 г (35%) желтого твердого вещества; ESMS m/z 435,1 ($M+H^+$); т.пл. $198-202^\circ C$ (разл.).

Пример 61

4-(3-бромфенилметиламино)-6,7-диэтокси-

3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-хлор-6,7-диэтокси-3-хинолинкарбонитрила (0,69 г, 2,5 ммоль), 3-бромбензиламина (0,78 г, 3,5 ммоль), диизопропилэтиламина (1,05 мл, 6,0 ммоль) и 7,5 мл этоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в течение 4 часов, охлаждают и перемешивают со смесью тексана и воды, содержащей 0,4 г карбоната калия, в течение 3 часов. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат. Перекристаллизация из смеси ацетон-тексан дает 0,73 г твердого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. 156-159°C.

Пример 62

4-(3-фенилметиламино)-6,7-диэтокси-

3-хинолинкарбонитрил

Взаимодействие по методу примера 61 4-хлор-6,7-диэтокси-3-хинолинкарбонитрила с бензиламином дает указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. 150-153°C.

Пример 63

4-(3,4-диметоксифенилметиламино)-6,7-диэтокси-

3-хинолинкарбонитрил

Взаимодействие по методу примера 61 4-хлор-6,7-диэто-

кси-3-хиолинкарбонитрила с 3,4-диметоксибензиламином дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 200-204°C.

Пример 64

4-(3,4-дихлорфенилметиламино)-6,7-диэтокси-
3-хиолинкарбонитрил

Взаимодействие по методу примера 61 4-хлор-6,7-диэтокси-3-хиолинкарбонитрила с 3,4-дихлорбензиламином дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 163-165°C.

Пример 65

[4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амид
4-метокси-бут-2-еновой кислоты

К раствору 1,0 г (2,95 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила и 0,57 г (4,42 ммоль) диизопропилэтиламина при 0°C при перемешивании добавляют 0,43 г (3,24 ммоль) 4-метоксикротонилхлорида. Спустя 1,5 часа, при 0°C смесь выливают в насыщенный раствор бикарбоната натрия и затем экстрагируют этилацетатом. Органический раствор сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют. Остаток перекристаллизовывают из 1-бутанола с получением 1,3 г [4-(3-бромфениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амида 4-метокси-бут-2-еновой кислоты в виде желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 436,4, 438,9.

Пример 66

Метиловый сложный эфир 4-(3-хлорпропокси)-5-метоксибензойной

кислоты

Смесь 102,4 г (411,7 ммоль) 3-хлорпропил-п-толуолсульфоната, 75 г (411,7 ммоль) метилового сложного эфира 4-гидрокси-5-метоксибензойной кислоты, 75,7 г (547,5 ммоль) карбоната калия и 1,66 г (4,1 ммоль) метилтрикаприламмонийхлорида в 900 мл ацетона быстро перемешивают при температуре дефлегмации в течение 18 часов. Смесь фильтруют и растворитель удаляют с получением 106 г указанного в заголовке соединения после перекристаллизации из смеси хлороформ-гексан.

Пример 67

Метиловый сложный эфир 4-(2-хлорэтоксид)-5-метоксибензойной

кислоты

С применением способа, идентичного описанному выше, 77 г метилового сложного эфира 4-гидрокси-5-метоксибензойной кислоты, 99,2 г 2-хлорэтил-п-толуолсульфоната, 77,7 г карбоната калия и 1,7 г (4,1 ммоль) метилтрикаприламмонийхлорида превращают в 91,6 г указанного в заголовке соединения: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 245,0.

Пример 68

Метиловый сложный эфир 4-(3-хлорпропокси)-5-метокси-

2-нитробензойной кислоты

К раствору 100 г (386,5 ммоль) метилового сложного эфи-

ра 4-(3-хлорпропокси)-5-метоксибензойной кислоты в 300 мл уксусной кислоты добавляют по каплям 100 мл 70% азотной кислоты. Смесь нагревают до 50°C в течение 1 часа и затем выливают в смесь воды со льдом. Смесь экстрагируют хлороформом. Органический раствор промывают разбавленным гидроксидом натрия и затем сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют. Добавляют эфир и смесь перемешивают до осаждения твердого вещества. Твердое вещество собирают фильтрованием с получением 98 г метилового сложного эфира 4-(3-хлорпропокси)-5-метокси-2-нитробензойной кислоты в виде белых кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 303,8; 2M+NH₄ 623,9.

Пример 69

Метилловый сложный эфир 4-(2-хлорэтокси)-5-метокси-
2-нитробензойной кислоты

С применением способа, идентичного описанному выше, 85 г метилового сложного эфира 4-(3-хлорэтокси)-5-метоксибензойной кислоты нитруют с получением 72 г указанного в заголовке соединения: масс-спектр (электрораспыление, m/e): 2M+NH₄ 595,89.

Пример 70

Метилловый сложный эфир 2-амино-4-(3-хлорпропокси)-
5-метоксибензойной кислоты

Смесь 91 г (299,6 ммоль) метилового сложного эфира 4-(3-хлорпропокси)-5-метокси-2-нитробензойной кислоты и

55,2 г (988,8 ммоль) железа механически перемешивают при температуре дефлегмации в смеси, содержащей 60,1 г хлорида аммония, 500 мл воды и 1300 мл метанола, в течение 5,5 часов. Смесь концентрируют и смешивают с этилацетатом. Органический раствор промывают водой и насыщенным бикарбонатом натрия. Раствор сушат над сульфатом магния и фильтруют через короткую колонку силикагеля. Растворитель удаляют и остаток смешивают с 300 мл смеси эфир-гексан 2:1. После стояния получают 73,9 г указанного в заголовке соединения в виде розового твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): 2M-HCl+H 511,0; M+H 273,8.

Пример 71

Метиловый сложный эфир 2-амино-4-(2-хлорэтокси)- 5-метоксибензойной кислоты

Смесь 68,2 г (235,4 ммоль) метилового сложного эфира 4-(2-хлорэтокси)-5-метокси-2-нитробензойной кислоты и 52,6 г (941,8 ммоль) железа механически перемешивают при температуре дефлегмации в смеси, содержащей 62,9 г хлорида аммония, 393 мл воды и 1021 мл метанола, в течение 15 часов. Смесь концентрируют и смешивают с этилацетатом. Органический раствор промывают водой и насыщенным бикарбонатом натрия. Раствор сушат над сульфатом магния и фильтруют через короткую колонку силикагеля. Раствор концентрируют до 200 мл и разбавляют 250 мл горячего гексана. После стояния получают 47,7 г указанного в заголовке соединения в виде твердого ве-

щества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 259,8.

Пример 72

7-(2-хлорэтоксигидрокси)-4-гидрокси-6-метоксихинолин-

3-карбонитрил

Смесь 25 г (96,3 ммоль) метилового сложного эфира 2-амино-4-(2-хлорэтоксигидрокси)-5-метоксибензойной кислоты и 17,2 г (144,4 ммоль) диметилацетата диметилформамида нагревают при температуре дефлегмации в течение 1,5 часов. Избыточные реагенты удаляют при пониженном давлении с образованием 30,3 г остатка, который растворяют в 350 мл тетрагидрофурана.

В отдельной колбе, к перемешиваемому раствору 80,9 мл 2,5 М н-бутиллития в гексане в 300 мл тетрагидрофурана при -78°C добавляют по каплям 8,3 г (202,1 ммоль) ацетонитрила в течение 40 минут. Спустя 30 минут, добавляют по каплям в течение 45 минут при -78°C вышеупомянутый раствор амидина. Спустя 1 час, добавляют 27,5 мл уксусной кислоты и смеси дают нагреться до комнатной температуры. Растворитель удаляют и добавляют воду. Твердое вещество собирают фильтрованием и промывают водой и эфиром. После высушивания в вакууме получают 18,5 г указанного в заголовке соединения в виде рыжеватого-коричневого порошка: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 278,8.

Пример 73

7-(3-хлорпропокси)-4-гидрокси-6-метоксихинолин-

3-карбонитрил

Используя вышеописанный способ и 6,01 г соответствующего амидина, 1,58 г ацетонитрила и 15,35 мл раствора н-бутиллития в качестве исходных веществ, получают указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого порошка: масс-спектр (электрораспыление, м/е): M+N 292,8; 2M+N 584,2.

Пример 74

7-(3-хлорпропокси)-4-хлор-6-метоксихинолин-

3-карбонитрил

Смесь 3,5 г (12 ммоль) 7-(3-хлорпропокси)-4-гидрокси-6-метоксихинолин-3-карбонитрила и 28 мл оксихлорида фосфора нагревают при температуре дефлегмации в течение 1,5 часов. Избыточный реагент удаляют при пониженном давлении. Остаток смешивают с охлажденным на льду разбавленным гидроксидом натрия и этилацетатом. Смесь экстрагируют комбинацией этилацетата и тетрагидрофурана. Объединенные экстракты промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом магния и фильтруют через короткую колонку силикагеля. Растворители удаляют с получением 3,2 г указанного в заголовке соединения в виде розового твердого вещества, которое используют без дополнительной очистки.

Пример 75

7-(3-хлорэтокси)-4-хлор-6-метоксихинолин-

3-карбонитрил

Раствор 8 г (28,7 ммоль) 7-(3-хлорэтокси)-4-гидрокси-6-метоксихинолин-3-карбонитрила и 18,2 г (143,5 ммоль) оксалилхлорида в 80 мл метиленхлорида, содержащего 0,26 г диметилформаида, перемешивают при температуре дефлегмации в течение 2,5 часов. Растворитель удаляют. Остаток смешивают с холодным разбавленным гидроксидом натрия и экстрагируют несколько раз этилацетатом и тетрагидрофураном. Объединенные экстракты сушат над сульфатом магния и раствор пропускают через короткую колонку силикагеля. Растворители удаляют с получением 6,0 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества нестандартного белого цвета, которое используют без дополнительной очистки.

Пример 76

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-7-(3-хлорпропокси)-

6-метоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 3,1 г (9,96 ммоль) 7-(3-хлорпропокси)-4-хлор-6-метоксихинолин-3-карбонитрила, 1,6 г (10,96 ммоль) 4-хлор-2-фторанилина и 1,2 г (10 ммоль) гидрохлорида пиридина в 31 мл 2-этоксиэтанола перемешивают при температуре дефлегмации в течение 1,5 часов. Смесь выливают в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический раствор сушат и растворитель удаляют. Остаток очищают на ко-

лонке силикагеля, элюируя смесями хлороформ-эфир с получением 2,88 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества нестандартного белого цвета: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 419,7.

Пример 77

7-(2-хлорэтокси)-4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-
6-метоксихинолин-3-карбонитрил

Используя вышеописанный способ и 3 г 7-(2-хлорэтокси)-4-хлор-6-метоксихинолин-3-карбонитрила, 1,37 г 3-гидрокси-4-метиланилина и 1,2 г гидрохлорида пиридина в 31 мл 2-этоксигэтанол в качестве исходных веществ, получают 2,6 г указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 383,9.

Пример 78

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-
(3-хлорпропокси)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил

Используя вышеописанный способ и 3 г 7-(3-хлорпропокси)-4-хлор-6-метоксихинолин-3-карбонитрила, 2,35 г метилкарбоната 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилина и 1,1 г гидрохлорида пиридина в 30 мл 2-этоксигэтанол в качестве исходных веществ, получают 1,7 г указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 435,8, 437,8.

Пример 79

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-(3-хлорэтокси)-6-метоксихиолин-3-карбонитрил

Используя вышеописанный способ и 3 г 7-(3-хлорэтокси)-4-хлор-6-метоксихиолин-3-карбонитрила, 2,46 г метилкарбоната 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилина и 1,18 г гидрохлорида пиридина в 31 мл 2-этоксиэтанола в качестве исходных веществ, получают 2,2 г указанного в заголовке соединения в виде рыжеватого-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 421,9.

Пример 80

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-7-(3-диметиламинопропокси)-6-метоксихиолин-3-карбонитрил

Смесь 1 г (2,38 ммоль) 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихиолин-3-карбонитрила и 0,07 г йодида натрия в 17,85 мл 2 М диметиламина в тетрагидрофуране помещают в запаянную пробирку и нагревают до 125°C в течение 3,5 часов. Растворитель удаляют и остаток смешивают с теплым этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют и добавляют эфир. При стоянии выпадают кристаллы с образованием 0,93 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 428,9.

Пример 81

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрил

Смесь 1 г (2,38 ммоль) 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихинолин-3-карбонитрила, 3,1 г (35,7 ммоль) морфолина и 0,07 г йодида натрия в 20 мл диметилового эфира этиленгликоля нагревают при температуре дефлегмации в течение 7 часов. Растворитель удаляют и остаток смешивают с теплым этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют и добавляют смесь эфир-гексан. При стоянии выпадают кристаллы с образованием 1,1 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества нестандартного белого цвета: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 470, 9.

Пример 82

7-(2-диметиламиноэтокси)-4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 1 г (2,38 ммоль) 7-(2-хлорэтокси)-4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрила и 0,078 г йодида натрия в 19,5 мл 2 М диметиламина в тетрагидрофуране помешают в запаянную пробирку и нагревают до 125°C в течение 14 часов. Растворитель удаляют и остаток смешивают с теплым этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом магния. Рас-

творитель удаляют и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетат-метанол-триэтиламин 70:30:2,5 с получением 0,89 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 393,0; $(M+2H)^{+2}$ 196,9.

Пример 83

4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6-метокси-7-
(2-морфолин-4-илэтокси)хинолин-3-карбонитрил

Смесь 1 г (2,38 ммоль) 7-(2-хлорэтокси)-4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрила, 3,4 г (39 ммоль) морфолина и 0,08 г йодида натрия в 22 мл диметилового эфира этиленгликоля нагревают при температуре дефлегмации в течение 34 часов. Растворитель удаляют и остаток смешивают с теплым этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетат-метанол-триэтиламин 70:30:2,5 с получением 1,05 г указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 435,0; $(M+2H)^{+2}$ 218,0.

Пример 84

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-(3-
диметиламинопропокси)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,8 г (1,83 ммоль) 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихинолин-3-карбонитрила и 0,055 г йодида натрия в 15,6 мл 2 М диметиламина в тетрагидрофуране помещают в запаянную пробирку и нагревают до 125°C в течение 2,5 часов. Растворитель удаляют и остаток смешивают с теплым этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют и остаток обрабатывают смесью этилацетат-эфир с выпадением твердого вещества и получением 0,51 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества нестандартного белого цвета: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 445,0; (M+2N)⁺² 243,4.

Пример 85

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-6-метокси-7-
(3-морфолин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,8 г (1,83 ммоль) 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-(3-хлорпропокси)-6-метоксихинолин-3-карбонитрила, 2,4 г (27,5 ммоль) морфолина и 0,11 г йодида натрия в 15 мл диметилового эфира этиленгликоля нагревают при температуре дефлегмации в течение 7 часов. Растворитель удаляют и остаток смешивают с теплым этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат

над сульфатом магния. Растворитель удаляют и остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат-тетрахлорид углерода с получением 0,63 г указанного в заголовке соединения в виде светлого рыжевато-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 487,0; $(M+2N)^{+2}$ 243,9.

Пример 86

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-(2-диметиламиноэтокси)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,8 г (1,83 ммоль) 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидрокси-фениламино)-7-(2-хлорэтокси)-6-метоксихинолин-3-карбонитрила и 0,11 йодида натрия в 16,1 мл 2 М диметиламина в тетрагидрофуране помещают в запаянную пробирку и нагревают до 135°C в течение 14 часов. Растворитель удаляют и остаток смешивают с теплым этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетат-метанол-триэтиламин 60:40:3, с получением 0,41 г указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 430,9; $(M+2N)^{+2}$ 216,0.

Пример 87

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-6-метокси-7-(2-моррфолин-4-илэтокси)хинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,8 г (1,83 ммоль) 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидрокси-

фениламино)-7-(2-хлорэтокси)-6-метоксихинолин-3-карбонитрила, 2,4 г (27,5 ммоль) морфолина и 0,11 г йодида натрия в 15 мл диметилового эфира этиленгликоля нагревают в запаянной пробирке при 135°C в течение 12 часов. Растворитель удаляют и остаток смешивают с теплым этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетат-метанол-триэтиламин 70:30:1, с получением 0,43 г указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 470,0; (M+2H)⁺ 237,0.

Пример 88

N-[3-циано-4-(3-фторфениламино)хинолин-6-ил]акриламид

Раствор 1,00 г (3,60 ммоль) 6-амино-4-(3-фторфениламино)хинолин-3-карбонитрила в 12 мл ТГФ в атмосфере N₂ охлаждают на льду. Добавляют триэтиламин (0,436 г, 4,32 ммоль) и затем 0,393 г (4,32 ммоль) акрилоилхлорида и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение ночи. Растворитель удаляют и остаток суспендируют в воде и фильтруют. Неочищенный продукт промывают водой, сушат, промывают горячим этилацетатом и сушат в вакууме (50°C). Это дает 0,862 г N-[3-циано-4-(3-фторфениламино)хинолин-6-ил]акриламида в виде коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 333,1.

Пример 89

6,7-диметокси-4-(3-нитрофениламино)хинолин-

3-карбонитрил

Раствор 0,500 г (2,00 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила и 0,332 г (2,41 ммоль) 3-нитроанилина в 6 мл метилцеллозольва нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂ в течение 8 часов. Добавляют метанол, затем насыщенный NaHCO₃ (pH 8) и летучий материал удаляют. Остаток суспендируют в воде, собирают фильтрованием и сушат. Перекристаллизация из этанола дает 0,480 г 6,7-диметокси-4-(3-нитрофениламино)хинолин-3-карбонитрила в виде желтых кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 351,0.

Пример 90

4-(3-бромфениламино)-6-этокси-7-метоксихинолин-

3-карбонитрил

Смесь 1,00 г (3,82 ммоль) 4-хлор-6-этокси-7-метоксихинолин-3-карбонитрила и 0,788 г (4,58 ммоль) 3-броманилина в 20 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂ в течение 7 часов. Добавляют насыщенный раствор NaHCO₃, летучий материал удаляют и остаток азеотропно перегоняют с этанолом. Неочищенный продукт суспендируют с гексаном, фильтруют, промывают водой и сушат. Перекристаллизация из этанола дает 1,31 г 4-(3-бромфениламино)-6-этокси-7-метоксихинолин-3-карбонитрила в виде рыжевато-коричневых кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 397,9,

Пример 91

4-хлор-6-этокси-7-метоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 7,95 г (32,6 ммоль) 6-этокси-7-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбонитрила и 50 мл оксихлорида фосфора нагревают при температуре дефлегмации в течение 3 часов 40 минут. Оксихлорид фосфора удаляют в вакууме и остаток суспендируют с ледяной водой. Добавляют твердый NaHCO_3 (рН 8) и продукт собирают фильтрованием, промывают хорошо водой и сушат в вакууме (40°C). Выход был 7,75 г 4-хлор-6-этокси-7-метоксихинолин-3-карбонитрила в виде рыжевато-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 262,8, 264,8.

Пример 92

6-этокси-7-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбонитрил

Раствор 10,2 г (45,3 ммоль) метил 2-амино-5-этокси-4-метоксибензоата и 10,8 г (90,7 ммоль) диметилацетата диметилформамида в 50 мл диметилформамида нагревают при температуре дефлегмации в течение 3 часов. Летучий материал удаляют и остаток азеотропно перегоняют с толуолом и сушат в вакууме с получением формамидина в виде темно-красного сиропа. *n*-Бутиллитий (100 ммоль) в гексане разбавляют 60 мл тетрагидрофурана при -78°C. Раствор 4,18 г (102 ммоль) ацето-

нитрила в 80 мл тетрагидрофурана добавляют в течение 15 минут и раствор перемешивают в течение 20 минут. Неочищенный формамидин растворяют в 80 мл тетрагидрофурана и добавляют по каплям к холодному раствору в течение 0,5 часа. После перемешивания в течение 2 часов реакцию гасят при -78°C 13 мл уксусной кислоты. Раствору дают нагреться до комнатной температуры и летучий материал удаляют в вакууме. Остаток суспендируют с водой и неочищенный продукт собирают фильтрованием, промывают водой и сушат. Затем этот материал промывают хлороформом и сушат с получением 7,95 г 6-этокси-7-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбонитрила в виде желтых кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M-H 243,2.

Пример 93

Метил 2-амино-5-этокси-4-метоксибензоат

Смесь 17,0 г (66,7 ммоль) метил 5-этокси-4-метокси-2-нитробензоата, 13,1 г (233 ммоль) порошкообразного железа и 1,7 г (334 ммоль) хлорида аммония в 95 мл воды и 245 мл метанола нагревают при температуре дефлегмации в течение 4,5 часов. Добавляют еще 13,1 г железа и затем нагревают при температуре дефлегмации в течение 2,5 часов. Затем добавляют еще 13,1 г железа и 17,7 г хлорида аммония и нагревание при температуре дефлегмации продолжают в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтруют через целит и метанол удаляют из фильтрата. Фильтрат экстрагируют хлороформом и экстракты об-

рабатывают Darco, упаривают и сушат в вакууме (50°C). Выход составил 11,0 г метил 2-амино-5-этокси-4-метоксибензоата в виде рыжевато-коричневых кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 225,9.

Пример 94

Метил 5-этокси-4-метокси-2-нитробензоат

Смесь 15,0 г (74,1 ммоль) метил 3-этокси-4-метоксибензоата в 45 мл уксусной кислоты обрабатывают 15 мл концентрированной азотной кислоты по каплям в течение 12 минут. Реакционную смесь поддерживают при 55°C в течение 45 минут, охлаждают до 25°C и выливают в ледяную воду. Продукт экстрагируют в метиленхлорид и экстракты промывают водой и разбавленным гидроксидом натрия, сушат и упаривают. Выход составил 17,8 г метил 5-этокси-4-метокси-2-нитробензоата в виде желтых кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 256,0.

Пример 95

Метил 3-этокси-4-метоксибензоат

Смесь 24,3 г (134 ммоль) метил 3-гидрокси-4-метоксибензоата, 36,8 г (267 ммоль) безводного карбоната калия и 31,4 г (201 ммоль) этилийодида в 500 мл диметилформамида перемешивают при 100°C в течение 5,5 часов. Добавляют дополнительное количество этилийодида (31,4 г) и карбоната калия (18,4 г) и нагревание продолжают еще в течение 2 часов. Реакционную смесь отфильтровывают и летучий материал удаляют

из фильтрата в вакууме. Остаток суспендируют с водой и фильтруют для сбора продукта, который промывают водой и сушат. Перекристаллизация из гептана дает 15,6 г метил 3-этоксигидрокси-4-метоксибензоата в виде белых кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 210,9.

Пример 96

Метил 3-гидрокси-4-метоксибензоат

Раствор 30,8 г (183 ммоль) 3-гидрокси-4-метоксибензойной кислоты и 6 мл концентрированной серной кислоты в 600 мл метанола нагревают при температуре дефлегмации в течение ночи. Большую часть растворителя удаляют и оставшийся раствор выливают в 600 мл воды, содержащей 25 г бикарбоната натрия. Продукт экстрагируют в эфир, обрабатывают Darco, сушат и упаривают. Выход составляет 31,8 г метил 3-гидрокси-4-метоксибензоата в виде бледно-желтых кристаллов.

Пример 97

6-этоксигидрокси-4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-

7-метоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 1,00 г (3,82 ммоль) 4-хлор-6-этоксигидрокси-7-метоксихинолин-3-карбонитрила и 0,563 г (4,58 ммоль) 3-гидрокси-4-метиланилина в 20 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂ в течение 8 часов. Добавляют насыщенный раствор NaHCO₃, летучий материал удаляют и остаток азеотропно перегоняют с этанолом. Неочищенный продукт суспендируют с

гексаном, фильтруют, промывают водой и холодным этанолом и сушат. Перекристаллизация из этанола дает 0,632 г 6-этокси-4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-7-метоксихинолин-3-карбонитрила в виде светло-желтых кристаллов: масс-спектр (электро-распыление, m/e): M+N 349,9.

Пример 98

[4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид 4-бромбут-2-еновой кислоты

Раствор 1,65 г (0,01 моль) 4-бромкротоновой кислоты (Giza Braun, J. Am. Chem. Soc. 52, 3167 1930) в 15 мл дихлорметана обрабатывают 1,74 мл (0,02 моль) оксалилхлорида и 1 каплей N,N-диметилформамида. Спустя час, растворители удаляют на роторном испарителе. Оставшееся масло помещают в 25 мл тетрагидрофурана и по каплям добавляют 3,39 г 6-амино-4-(3-бромфениламино)хинолин-3-карбонитрила в 25 мл тетрагидрофурана. Затем по каплям добавляют 1,92 мл (0,011 моль) диизопропилэтиламина. После добавления 25 мл воды и 50 мл этилацетата слои разделяют. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и превращают в твердое вещество в вакууме. Это твердое вещество расщепляют в течение часа с этилацетатом при температуре дефлегмации, затем отфильтровывают из этилацетата в горячем состоянии. Таким образом получают 3,31 г (68%) [4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты.

Пример 99

[4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид

4-диметиламинобут-2-еновой кислоты

Пятнадцать миллилитров 2 М раствора диметиламина в тетрагидрофуране охлаждают на бане со льдом и по каплям добавляют раствор 729 мг (1,5 ммоль) [4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты. Перемешивание и охлаждение продолжают в течение 2 часов. Затем добавляют 25 мл воды и 15 мл этилацетата. Слои разделяют и органический слой экстрагируют добавлением 25 мл воды. Объединенные водные слои экстрагируют 2 x 25 мл порциями смеси 1:1 тетрагидрофуран-этилацетат. Объединенные органические слои абсорбируют на силикагель и хроматографируют на силикагеле. Колонку элюируют градиентом 1:19-1:4 смеси метанол-метиленхлорид. Получают 381 мг (56%) [4-(3-бромфениламино)-2-цианохинолин-6-ил]амида 4-диметиламинобут-2-еновой кислоты, т.пл. 209-211°C: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 225,5, 226,2.

Пример 100

[4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид

4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты

Раствор 3,15 мл (30 ммоль) диэтиламина в 15 мл тетрагидрофурана охлаждают на бане со льдом и добавляют по каплям раствор 729 мг (1,5 ммоль) [4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амида 4-бромбут-2-еновой кислоты в 5 мл N,N-диметилформамида. Перемешивание и охлаждение продолжают в течение 2 часов. Затем добавляют 25 мл воды и 15 мл этилацетата. Слои разделяют и водный

слой экстрагируют порциями по 2-15 мл смеси 1:1 тетрагидрофуран-этилацетат. Объединенные органические слои абсорбируют на силикагель и хроматографируют на силикагеле. Колонку элюируют градиентом 1:19-1:4 смеси метанол-метиленхлорид с получением 367 мг (51%) [4-(3-бромфениламино)-2-цианохинолин-6-ил]амида 4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты, т.пл. 141-145°C: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 478,0, 480,0.

Пример 101

[4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид
4-метиламинобут-2-еновой кислоты

Пятнадцать миллилитров 2 М раствора метиламина в тетрагидрофуране охлаждают на бане со льдом и по каплям добавляют раствор 729 мг (1,5 ммоль) [4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил] амида 4-бромбут-2-еновой кислоты. Перемешивание и охлаждение продолжают в течение 2 часов. Затем добавляют 25 мл воды и 15 мл этилацетата. Слои разделяют и водный слой экстрагируют порциями по 2-15 мл смеси 1:1 тетрагидрофуран-этилацетат. Объединенные органические слои абсорбируют на силикагель и хроматографируют на силикагеле. Колонку элюируют градиентом 1:19-1:1 смеси метанол-метиленхлорид. Получают 210 мг (32%) [4-(3-бромфениламино)-2-цианохинолин-6-ил]амида 4-метиламинобут-2-еновой кислота, который медленно превращают в смолу в диапазоне 194-202°C: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 437,9, M+2H 219,5.

Пример 102

Этиловый сложный эфир 2-циано-3-(2-метил-4-нитрофенил)акриловой кислоты

Смесь 3-метил-4-нитроанилина (38,0 г, 250 ммоль), этил (этоксиметилен)цианоацетата (50,8 г, 300 ммоль) и 200 мл толуола нагревают при температуре дефлегмации в течение 24 часов, охлаждают, разбавляют 1:1 смесью эфир-гексан и фильтруют. Полученное твердое вещество промывают смесью гексан-эфир и сушат с получением 63,9 г, т.пл. 180-210°C.

Пример 103

1,4-дигидрохинолин-8-метил-6-нитро-3-карбонитрил

Перемешиваемую смесь 64 г (230 ммоль) этилового сложного эфира 2-циано-3-(2-метил-4-нитрофенил)акриловой кислоты и 1,5 л Dowtherm A нагревают при 260°C в течение 12 часов, охлаждают, разбавляют гексаном и фильтруют. Полученное таким образом серое твердое вещество промывают гексаном и сушат с получением 51,5 г, т.пл. 295-305°C.

Пример 104

4-хлор-8-метил-6-нитро-3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 1,4-дигидрохинолин-8-метил-6-нитро-3-карбонитрила (47 г, 200 ммоль) и 200 мл оксихлорида фосфора нагревают при температуре дефлегмации в течение 4 часов. Оксихлорид фосфора удаляют в вакууме и остаток перемешивают с метиленхлоридом при 0°C и обрабатывают суспен-

зией льда и карбоната натрия. Органический слой отделяют и промывают водой. Раствор сушат и концентрируют до объема 700 мл. Продукт осаждают добавлением гексана и охлаждением до 0°C. Белое твердое вещество отфильтровывают и сушат с получением 41,6 г, т.пл. 210-212°C.

Пример 105

4-[(3-бромфенил)амино]-8-метил-6-нитро- 3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-хлор-8-метил-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила (14,8 г, 60 ммоль), 3-броманилина (12,4 г, 72 ммоль), гидрохлорида пиридина (6,93 г, 60 ммоль) и 180 мл этоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в течение 1,5 часов, выливают в перемешиваемую смесь воды и количества карбоната натрия, достаточного для получения pH 8-9. Полученное желтое твердое вещество фильтруют, промывают водой, сушат и расщепляют в кипящем эфире, фильтруют и сушат с получением 22,6 г, т.пл. 263-267°C.

Пример 106

4-[(3-бромфенил)-N-ацетиламино]-8-метил-6-нитро- 3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-[(3-бромфенил)амино]-8-метил-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила (15,3 г, 40 ммоль), 0,37 г (3 ммоль) диметиламинопиридина, 40 мл уксусного ангидрида и 80 мл пиридина нагревают при температуре дефлегмации в течение

ние 3 часов и концентрируют при 50°C в вакууме. Остаток перемешивают с метиленхлоридом и 0,1 н HCl. После фильтрования через целит органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток подвергают хроматографии на силикагеле 1% уксусной кислотой в метиленхлориде с получением 11,2 г стекловидного вещества янтарного цвета, ЯМР (CDCl₃) δ 2,29 (N-ацетильная группа).

Пример 107

8-бромметил-4-[(3-бромфенил)-N-ацетиламино]-6-нитро- 3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-[(3-бромфенил)-N-ацетиламино]-8-метил-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила (10,6 г, 25 ммоль), N-бромсукцинимид (6,68 г, 37,5 ммоль), 0,30 г дибензоилпероксида и 200 мл тетрахлорида углерода нагревают при температуре дефлегмации в течение 2 часов, обрабатывают дополнительным количеством 0,30 г дибензоилпероксида и нагревают при температуре дефлегмации еще 2,5 часа, охлаждают, разбавляют метиленхлоридом и перемешивают с водным бисульфитом натрия. Органический слой отделяют и промывают последовательно водой, раствором бикарбоната натрия и водой. Раствор сушат и упаривают с получением 15 г белой пены, ЯМР (CDCl₃) δ 5,19 (дд, CH₂Br).

Пример 108

4-(3-бромфенил)амино]-8-диметиламинометил-
6-нитро-3-хиолинкарбонитрил

К перемешиваемому раствору диметиламина в ТГФ (2,0 М, 115 мл, 230 ммоль) при 0°С добавляют раствор 8-бромметил-4-[(3-бромфенил)-N-ацетиламино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрила (11,6 г, 23 ммоль) в 115 мл ТГФ в течение 15 минут. После нагревания до 25°С смесь перемешивают в течение 2 часов. ТГФ выпаривают и остаток нагревают при температуре дефлегмации в 230 мл метанола с 12,7 г (92 ммоль) карбоната калия в течение 1 часа. Смесь охлаждают, насыщают CO₂ и концентрируют. Остаток распределяют между метиленхлоридом и водой. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток подвергают хроматографии на силикагеле смесью метиленхлорид-этилацетат-метанол-триэтиламин с получением 6,0 г желтого твердого вещества, т.пл. 223-226°С.

Пример 109

6-амино-4[(3-бромфенил)амино]-8-диметиламинометил-
3-хиолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-[(3-бромфенил)амино]-8-диметиламинометил-6-нитро-3-хиолинкарбонитрила (5,98 г, 14,1 ммоль), порошкообразного железа (2,76 г, 49 мг-атомы), уксусной кислоты (5,67 мл, 99 ммоль) и 70 мл метанола нагревают при температуре дефлегмации в течение 2 часов и затем упаривают для удаления метанола. Остаток перемешивают с водой в течение

ние 10 минут и оранжевое вещество отфильтровывают и промывают 2% уксусной кислотой. Общий фильтрат подщелачивают до pH 10,5 гидроксидом натрия. Полученный осадок экстрагируют метиленхлоридом. Экстракт промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток подвергают хроматографии на силикагеле смесью этилацетат-метанол-триэтиламин с получением 3,34 г твердого вещества янтарного цвета; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 396,2, 398,1.

Пример 110

N-{4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-8-диметиламинометил-6-хинолинил}-2-бутинамид

К перемешиваемому раствору 2-бутиновой кислоты (0,42 г, 5,0 ммоль) и N-метилморфолина (0,66 мл, 6,0 ммоль) в 4,0 мл ТГФ при 0°C добавляют изобутилхлорформиат (0,52 мл, 4,0 ммоль) в течение 10 минут. Спустя 10 минут, добавляют раствор 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-8-диметиламинометил-3-хинолин-карбонитрила (0,79 г, 2,0 ммоль) в 4,0 мл ТГФ в течение 60 сек. Смесь нагревают до 25°C, перемешивают в течение 2 часов и разбавляют водой. pH доводят до 9-10 карбонатом калия и полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, перемешивают с метиленхлоридом и фильтруют. Последний фильтрат концентрируют с получением твердого вещества, которое подвергают хроматографии на силикагеле смесью метиленхлорид-этилацетат-метанол-триэтиламин с получением твердого вещества янтарного цвета; масс-спектр (электрорас-

пыление, m/e): M+N 462, 464.

Пример 111

N-{4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-8-диметиламинометил-
6-хинолинил}-2-пропенамид

К перемешиваемому раствору 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-8-диметиламинометил-3-хинолинкарбонитрила (0,20 г, 0,50 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,13 мл, 0,75 ммоль) в 3,4 мл ТГФ при 0°C добавляют акрилоилхлорид (0,045 мл, 0,55 ммоль) в течение 5 минут. После перемешивания в течение 3 часов при 0°C смесь разбавляют раствором бикарбоната натрия. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, сушат и подвергают хроматографии на силикагеле смесью метиленхлорид-этилацетат-метанол-триэтиламин с получением желтого твердого вещества; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 449,9, 452,0.

Пример 112

N-{4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-8-диметиламинометил-
6-хинолинил}ацетамид

К перемешиваемому раствору 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-8-диметиламинометил-3-хинолинкарбонитрила (0,20 г, 0,50 ммоль) и 1,5 мл уксусной кислоты при 25°C добавляют 0,14 мл (1,5 ммоль) уксусного ангидрида. Спустя 60 минут, летучий материал выпаривают под вакуумом. Остаток перемешивают с раствором бикарбоната натрия. Полученное твердое вещество

отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси изопропанол-гексан с получением светло-желтого твердого вещества, т.пл. 162-167°C.

Пример 113

N' - [2-карбэтокси-4,5-бис(2-метоксиэтокси)фенил] -

N,N-диметилформаимидин

К перемешиваемому раствору 15,7 г (50 ммоль) этил 2-амино-4,5-бис(2-метоксиэтокси)бензоата (Pfiser patent WO 96130347) в 50 мл ДМФ при 0°C добавляют оксихлорид фосфора (5,6 мл, 60 ммоль) в течение 15 минут. Полученный раствор нагревают до 55°C в течение 45 минут, охлаждают, разбавляют метиленхлоридом и обрабатывают при 0°C 200 мл 1 н гидроксидом натрия в течение 2 минут. Органический слой отделяют и промывают при 0°C водой. Раствор сушат и упаривают в присутствии добавленного толуола с получением 18,4 г масла янтарного цвета; ЯМР (CDCl₃) δ 3,02 (с, Me₂N).

Пример 114

1,4-дигидрохинолин-5,6-бис(2-метоксиэтокси) -

3-карбонитрил

К перемешиваемому раствору н-бутиллития (44 мл 2,5 М в гексане, 110 ммоль) в 65 мл ТГФ при -78°C добавляют раствор ацетонитрила (5,85 мл, 112 ммоль) в 110 мл ТГФ в течение 10 минут. После перемешивания при -78°C в течение 15 минут смесь обрабатывают раствором N' - [2-карбэтокси-4,5-бис(2-ме-

токсиэтокси)фенил]-N,N-диметилформамина в 75 мл ТГФ в течение 20 минут. Спустя 30 минут, при -78°C перемешиваемую смесь обрабатывают уксусной кислотой (14,3 мл, 250 ммоль). Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 2 часов. Смесь упаривают досуха и разбавляют водой. Полученное белое твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат с получением 10,7 г; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 319,2.

Пример 115

4-хлор-5,6-бис(2-метоксиэтокси)-3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 1,4-дигидрохинолин-5,6-бис(2-метоксиэтокси)-3-карбонитрила (9,68 г, 30,4 ммоль) и 30 мл оксихлорида фосфора нагревают при температуре дефлегмации в течение 1,5 часа. Полученный раствор концентрируют в вакууме и остаток перемешивают с метиленхлоридом при 0°C при добавлении смеси вода-лед и карбоната натрия до pH смеси 8-9. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат и концентрируют с получением рыжевато-коричневого твердого вещества; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 337,1, 339,1.

Пример 116

4-[(3-этинилфенил)амино]-5,6-бис(2-метоксиэтокси)-3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-хлор-5,6-бис(2-метоксиэтокси)-3-хинолинкарбонитрила (2,52 г, 7,5 ммоль), гидрохлорида пи-

ридина (0,87 г, 9,0 ммоль), 3-этиниланилина (1,06 г, 9,0 ммоль) и этоксиэтанола (22 мл) нагревают при температуре дефлегмации в течение 1,5 часа, охлаждают, разбавляют водой, содержащей карбонат калия, с получением pH ~9 и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают хорошо водой, сушат и концентрируют. Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из этилацетата с получением твердого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. 150-153°C.

Пример 117

4-[(3-диметиламинофенил)амино]-5,6-бис(2-метоксиэтокси)- 3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-хлор-5,6-бис(2-метоксиэтокси)-3-хинолинкарбонитрила (0,67 г, 2,0 ммоль), пиридина (0,39 мл, 4,8 ммоль), дигидрохлорида 3-диметиламиноанилина (0,50 г, 2,4 ммоль) и этоксиэтанола (6,0 мл) нагревают при температуре дефлегмации в течение 2 часов, охлаждают и распределяют между этилацетатом и водой, содержащей карбонат калия, для получения pH ~9. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток хроматографируют на силикагеле смесью метиленхлорид-этилацетат-метанол с получением стекловидного вещества янтарного цвета; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 437,0.

Пример 118

4-[(3-ацетилфенил)амино]-5,6-бис(2-метоксиэтокси)-

3-хиолинкарбонитрил

По методике примера 116, 4-хлор-5,6-бис(2-метоксиэтокси)-3-хиолинкарбонитрил подвергают взаимодействию с 3-аминоацето-феноном с образованием указанного в заголовке соединения; перекристаллизация из этанола дает твердое вещество нестандартного белого цвета, т.пл. 250-253°C (разл.).

Пример 119

Метил 4-метокси-3-(3-морфолин-4-илпропокси)бензоат

Перемешиваемую смесь метилизованиллата (22,6 г, 124 ммоль), N-(3-хлорпропил)морфолина (25,4 г, 155 ммоль), карбоната калия (18,8 г, 136 ммоль), йодида тетрабутиламмония (0,92 г, 2,5 ммоль) и 248 мл 2-бутанона нагревают при температуре дефлегмации в течение 20 часов. 2-Бутанон выпаривают и остаток перемешивают с водой при 0°C. Полученное белое твердое вещество отфильтровывают, промывают последовательно водой и гексаном и сушат; т.пл. 90-94°C.

Пример 120

Метил 4-метокси-5-(3-морфолин-4-илпропокси)-

2-нитробензоат

К перемешиваемому раствору метил 4-метокси-3-(3-морфолин-4-илпропокси)бензоата (30,9 г, 100 ммоль) в 100 мл уксусной кислоты при 25°C добавляют 50 мл 70% азотной кислоты

в течение 30 минут. Раствор нагревают до 45°C, при которых реакция начинается и самоподдерживается при этой температуре. Спустя 1,5 часа, в целом при 45-50°C смесь охлаждают до 0°C, обрабатывают смесью воды со льдом и 240 г (1,75 ммоль) карбоната калия и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат и концентрируют с получением желтого твердого вещества, т.пл. 78-82°C.

Пример 121

Метил 2-амино-4-метокси-5-(3-морфолин-4-илпропокси))бензоат

Раствор метил 4-метокси-3-(3-морфолин-4-илпропокси))-2-нитробензоата (32,5 г, 91,7 ммоль) в 110 мл метанола и 220 мл этилацетата гидрируют при 55 psi (379211,63 Па) в присутствии 2,0 г 10% Pd на угле в качестве катализатора при 25°C. Спустя 4 часа, смесь фильтруют и фильтрат упаривают досуха. Остаток перекристаллизовывают из смеси ацетон-гексан с получением рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 78-82°C.

Пример 122

Этил 2-(диметиламинометиленамино)-4-метокси-5-(3-морфолин-4-илпропокси))бензоат

Смесь метил 2-амино-4-метокси-5-(3-морфолин-4-илпропокси))бензоата (6,49 г, 20 ммоль) и диметилацетата диметилформамида (4,25 мл, 30 ммоль) нагревают при 100°C в течение

1,5 часов. Все летучие материалы выпаривают сразу же при 70°C с получением сиропа; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 380,5.

Пример 123

1,4-дигидрохинолин-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси))-4-оксо-3-карбонитрил

К перемешиваемому раствору н-бутиллития (17,6 мл 2,5 М в гексане, 44 ммоль) в 26 мл ТГФ при -78°C добавляют раствор ацетонитрила (1,85 мл, 45 ммоль) в 44 мл ТГФ в течение 10 минут. После перемешивания при -78°C в течение 15 минут смесь обрабатывают раствором этил 2-(диметиламино-метиленамино)-4-метокси-5-(3-морфолин-4-илпропокси) бензоата (7,6 г, 20 ммоль) в 30 мл ТГФ в течение 20 минут. Спустя 90 минут, при -78°C смесь обрабатывают диоксидом углерода при медленном нагревании до 25°C и затем упаривают досуха. Остаток распределяют между н-бутанолом (200) мл и полунасыщенным раствором NaCl (40 мл). Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным раствором NaCl и упаривают досуха. Полученное твердое вещество растирают последовательно с кипящим ацетоном и метанолом, фильтруют и сушат с получением рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 255-260°C.

Пример 124

4-хлор-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси))-

3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 1,4-дигидрохинолин-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси))-4-оксо-3-карбонитрила (4,75 г, 13,8 ммоль), 0,10 мл ДМФ и 55 мл тионилхлорида нагревают при температуре дефлегмации в течение 3 часов. Летучий материал удаляют выпариванием при 30°C и остаток перемешивают при 0°C со смесью метиленхлорида и воды, содержащей карбонат калия, с получением рН 9-10. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат и концентрируют с получением коричневого твердого вещества; масс-спектр (электрораспыление, м/е): М+Н 362,4, 364,4.

Пример 125

4-[3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-(3-морфолин-

4-илпропокси))-3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-хлор-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси))-3-хинолинкарбонитрила (1,8 г, 5,0 ммоль), 3-хлор-4-фторанилина (0,87 г, 6,0 ммоль), гидрохлорида пиридина (1,15 г, 10 ммоль) и 15 мл этоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в течение 2 часов, охлаждают и перемешивают с гексаном и водой, содержащей карбонат калия, с получением рН 10. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и гексаном и сушат. Перекристаллизация из этанола дает твердое вещество нестандартного белого цве-

та, т.пл. 240-244°C.

Пример 126

4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси))-3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 125 4-хлор-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси))-3-хинолинкарбонитрил подвергают взаимодействию с 3-броманилином с образованием указанного в заголовке соединения; при перекристаллизации из метанола получают твердое вещество нестандартного белого цвета, т.пл. 208-212°C.

Пример 127

4-[(4-хлор-2-фторфенил)амино]-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси))-3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 125 4-хлор-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси))-3-хинолинкарбонитрил подвергают взаимодействию с 4-хлор-2-фторанилином с образованием указанного в заголовке соединения; при перекристаллизации из метанола получают твердое вещество нестандартного белого цвета, т.пл. 207-212°C.

Пример 128

4-[(3-гидрокси-4-метилфенил)амино]-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси))-3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 125 4-хлор-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси))-3-хинолинкарбонитрил подвергают взаимодейст-

вию с 3-гидрокси-4-метиланилином с образованием указанного в заголовке соединения; при перекристаллизации из этилацетата получают твердое вещество янтарного цвета, т.пл. 222-227°C (разл.).

Пример 129

N-{3-циано-4-[(3-йодфенил)амино]-6-хинолинил}-

2-пропенамид

500 мг (1,29 ммоль) 6-амино-4-[(3-йодфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила растворяют в 1,0 мл ДМФ и добавляют 6 мл ТГФ. Охлаждают до 0°C в атмосфере N₂ и добавляют 200 мкл (1,43 ммоль) триэтиламина и 120 мкл (1,44 ммоль) акрилоил-хлорида. Через 15 минут баню со льдом удаляют. В течение 1,5 часов удаляют растворитель. Остаток суспендируют с водой и разбавленным бикарбонатом натрия. Осадок собирают и промывают водой и сушат на воздухе. Твердое вещество кипятят в этилацетате. Твердые вещества отфильтровывают, удаляют растворитель из фильтрата и сушат в вакууме с получением 391 мг оранжево-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H = 441,1.

Пример 130

6-амино-4-[(3-йодфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 6,70 г (16,1 ммоль) 4-[(3-йодфенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 300 мл этанола и 18,2 г (80,5 ммоль) дигидрата SnCl₂ нагревают при температуре де-

флегмации в атмосфере N_2 . Нагревание удаляют через 2 часа, добавляют ледяную воду. Добавляют бикарбонат натрия до щелочного pH с получением густой желтой смеси. Перемешивают в течение 2,5 часов. Экстрагируют хлороформом, перемешивают органическую часть с Darco и фильтруют через сульфат магния. Удаляют растворитель и сушат в вакууме с получением 3,48 г желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электро-распыление, m/e): $M+N = 387,0$.

Пример 131

4-[(3-йодфенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 3,10 мл (25,7 ммоль) 3-йоданилина, 200 мл этанола и 5,00 г (21,4 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N_2 в течение 3,5 часов. Охлаждают и подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Растворители удаляют упариванием и азеотропной перегонкой с этанолом. Остаток суспендируют с гексаном и собирают. Сушат на воздухе, промывают твердые вещества водой и сушат в вакууме. Твердые вещества растворяют в 400 мл этилацетата, перемешивают с Darco, фильтруют и растворитель удаляют. Твердые вещества сушат в вакууме с получением 7,38 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 417,0$.

Пример 132

N-(3-циано-4-[3-(метилфенил)амино]-6-хинолинил)-

2-бутинамид

597 мг (7,10 ммоль) 2-бутиновой кислоты растворяют в 25 мл ТГФ в атмосфере N₂ и охлаждают до 0°C. Добавляют 950 мкл (7,30 ммоль) изобутилхлорформиата и 780 мкл (7,10 ммоль) N-метилморфолина и перемешивают в течение 10 минут. Добавляют по каплям раствор 778 мг (2,84 ммоль) 6-амино-4-[(3-метилфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила, перемешивают в течение 15 минут при 0°C и затем при 25°C в течение ночи. Растворитель удаляют и остаток суспендируют с водой, высушивая смолистое твердое вещество в течение короткого периода времени. Твердое вещество кипятят в этилацетате и собирают. Перекристаллизация из ДМФ, с использованием этанола для разбивания продукта и высушивание в вакууме дает 401 мг желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 341,2.

Пример 133

6-амино-4-[(3-метилфенил)амино]-

3-хинолинкарбонитрил

253 мг 10% палладия на угле добавляют в круглодонную колбу в атмосфере N₂ и покрывают катализатор 140 мл этанола. Затем добавляют 2,49 г (8,18 ммоль) 6-нитро-4-[(3-метилфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила и 640 мкл (20,4 ммоль) безводного гидразина. Смесь нагревают при температуре дефлег-

мации в течение 2 часов 15 минут и фильтруют в горячем виде через целит. Растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 2,455 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 275,2$.

Пример 134

6-нитро-4-[(3-метилфенил)амино]-

3-хинолинкарбонитрил

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 200 мл этанола и 2,75 мл (25,7 ммоль) 3-толуидина нагревают при температуре дефлегмации в течение 4,5 часов. Охлаждают и добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия до щелочного pH. Растворители удаляют и остаток азеотропно перегоняют с этанолом. Суспендируют с гексаном, собирают и сушат на воздухе. Промывают водой и сушат в вакууме. Кипятят в этилацетате, перемешивают с Darco и фильтруют. Растворитель удаляют в вакууме с получением 4,82 г желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 305,2$.

Пример 135

N-{4-[3-(хлорфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-

2-пропенамид

430 мг (1,46 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлорфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила растворяют в 4 мл ДМФ, добавляют 10 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N_2 . Добавляют 224 мкл

(1,60 ммоль) триэтиламина и 133 мкл (1,60 ммоль) акрилоилхлорида. Баню со льдом удаляют через 15 минут, реакция завершается к этому времени, но перемешивание продолжают в течение ночи при 25°C. Растворитель удаляют, добавляют разбавленный бикарбонат натрия к остатку и собирают твердые вещества. Их промывают водой и сушат в вакууме. Кипятят в этилацетате, собирают твердые вещества и сушат в вакууме с получением 200 мг оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 349,0, 351,0.

Пример 136

6-амино-4-[(3-хлорфенил)амино]-

3-хинолинкарбонитрил

Смесь 6,30 г (19,4 ммоль) 4-[(3-хлорфенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 300 мл этанола и 21,9 г (97 ммоль) дигидрата SnCl₂ нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Нагревание прекращают через 2,5 ч, добавляют ледяную воду и подщелачивают бикарбонатом натрия. Перемешивают в течение 2 часов и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют, растворитель удаляют и остаток сушат в вакууме с получением 5,74 г желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 295,1, 297,1.

Пример 137

4-[(3-хлорфенил)амино]-6-нитро-

3-хинолинкарбонитрил

Смесь 10,0 г (42,9 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 260 мл этанола и 5,40 мл 3-хлоранилина нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Нагревание прекращают через 4 часа, охлаждают до 25°C и добавляют насыщенный бикарбонат натрия до щелочного pH. Растворители удаляют и остаток азеотропно перегоняют с этанолом. Остаток суспендируют с гексаном, твердое вещество собирают и сушат на воздухе. Твердые вещества промывают водой и сушат в вакууме. Растворяют в кипящем этилацетате, перемешивают с Darco и фильтруют. Растворитель удаляют и остаток сушат в вакууме с получением 6,5 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 325,0, 327,0.

Пример 138

N-{3-циано-4-[(3-метоксифенил)амино]-6-хинолинил}-

2-пропенамид

500 мг (1,72 ммоль) 6-амино-4-[(3-метоксифенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила растворяют в 2 мл ДМФ, добавляют 6 мл ТГФ и охлаждают до 0°C. Добавляют 264 мкл (1,90 ммоль) триэтиламина и 158 мкл (1,90 ммоль) акрилоилхлорида. Баню со льдом удаляют через 15 минут. Растворитель удаляют через 2 часа. Остаток промывают разбавленным бикарбонатом натрия, твердые вещества собирают, промывают водой и сушат на воздухе. Твердые

вещества кипятят в этилацетате, собирают и сушат в вакууме с получением 288 мг желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 345,2$.

Пример 139

N-{3-циано-4-[(3-метоксифенил)амино]-6-хинолинил}-
2-бутинамид

362 мг (4,31 ммоль) кислоты растворяют в 20 мл ТГФ в атмосфере N_2 и охлаждают до $0^\circ C$. Добавляют 560 мкл (4,30 ммоль) изобутилхлорформиата и 475 мкл (4,31 ммоль) N-метилморфолина и перемешивают в течение 10 минут. 500 мг (1,72 ммоль) 6-амино-4-[(3-метоксифенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила растворяют в 2 мл горячего ДМФ и добавляют 10 мл ТГФ. К раствору добавляют по каплям смешанный ангидрид, перемешивают в течение 15 минут при $0^\circ C$ и при $25^\circ C$ в течение ночи. Растворитель удаляют, суспендируют остаток с водой, твердые вещества собирают и сушат на воздухе. Остаток перекристаллизовывают из этилацетата и сушат в вакууме с получением 270 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 357,1$.

Пример 140

N-{3-циано-4-[(3-метоксифенил)амино]-6-хинолинил}-
4-пиперидино-2-бутинамид

1,21 г (7,22 ммоль) 4-пиперидино-2-бутиновой кислоты частично растворяют в 100 мл ТГФ и охлаждают до $0^\circ C$ в атмо-

сфере N₂. Добавляют 955 мкл (8,67 ммоль) N-метилморфолина и 750 мкл (5,78 ммоль) изобутилхлорформиата. Перемешивают в течение 40 минут и добавляют раствор 840 мг (2,89 ммоль) 6-амино-4-[(3-метоксифенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила, растворенного в 10 мл горячего пиридина. Через 2 часа выливают в ледяную воду и подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия. Раствор экстрагируют этилацетатом, сушат сульфатом натрия и растворитель упаривают до небольшого объема, который наносят на колонку силикагеля. Элюирование проводят смесью 10% метанол/этил-ацетат, растворитель желаемых фракций удаляют и сушат в вакууме с получением 970 мг зеленого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 440,1.

Пример 141

6-амино-4-[(3-метоксифенил)амино]- 3-хинолинкарбонитрил

325 мг 10% палладия на угле добавляют в круглодонную колбу в атмосфере N₂ и покрывают катализатор 165 мл этанола. Затем добавляют 3,29 г (10,3 ммоль) 4-[(3-метилфенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила и 800 мкл безводного гидразина и нагревают при температуре дефлегмации. Через 1,5 часа фильтруют в горячем виде через целит и сушат в вакууме с получением 2,876 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 291,2.

Пример 142

4-[(3-метоксифенил)амино]-6-нитро-

3-хинолинкарбонитрил

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 200 мл этанола и 3,0 мл (26,0 ммоль) м-анизидина нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Нагревание прекращают через 4,5 часа и подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Растворители удаляют и азеотропно перегоняют с этанолом. Остаток суспендируют с гексаном и собирают кристаллы. Промывают водой, сушат в вакууме. 5,94 г неочищенного продукта растворяют в 320 кипящего этилацетата, перемешивают с Darco, фильтруют, растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением приблизительно 5 г желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 291,1.

Пример 143

N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-

2-бутинамид

336 мг (4,00 ммоль) 2-бутиновой кислоты растворяют в 20 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 520 мкл (4,00 ммоль) изобутилхлорформиата и 440 мкл (4,00 ммоль) N-метилморфолина и перемешивают в течение 10 минут. Добавляют раствор 500 мг (1,60 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила, перемешивают в течение 15 минут при 0°C и затем при 25°C в течение

ночи. Растворители удаляют, промывают водой, собирают и сушат в вакууме. Перекристаллизовывают из этилацетата с получением 148 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 379,1, 381,1$.

Пример 144

N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-

2-пропенамид

1,00 г (3,20 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила растворяют в 2 мл горячего ДМФ, добавляют 12 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N_2 . Добавляют 490 мкл (3,52 ммоль) триэтиламина и 295 мкл (3,52 ммоль) акрилоилхлорида. Баню со льдом удаляют через 15 минут и через 1,5 часа удаляют растворитель. Остаток суспендируют с разбавленным бикарбонатом натрия, твердые вещества собирают и промывают водой. Перекристаллизация из этилацетата дает 215 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 367,1, 369,1$.

Пример 145

N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-

4-диметиламино-2-бутенамид

1,50 г (4,80 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила растворяют в 50 мл ТГФ, добавляют 836 мкл (4,80 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и охлаждают до 0°C в атмосфере N_2 . Добавляют 500 мкл (4,80 ммоль) 4-бромбут-

2-еноилхлорида и, спустя 1 часа, по каплям добавляют эту смесь к 10 мл 2 М раствора (19 ммоль) диметиламина в ТГФ, охлажденного до -78°C . Через 2 часа добавляют еще 5 мл (9,5 ммоль) раствора диметиламина и нагревают до 25°C . Спустя 1 час, выливают в холодный раствор бикарбоната натрия. Экстрагируют этилацетатом, сушат органический слой насыщенным раствором соли и сульфатом натрия, концентрируют до небольшого объема и наносят на колонку силикагеля. Элюируют смесью 70% метанол/этилацетат, растворитель желаемых фракций удаляют и сушат в вакууме с получением 427 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 424,0$, $426,0$.

Пример 146

N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-
4-диэтиламино-2-бутенамид

500 мкл (4,80 ммоль) 4-бромбут-2-еноилхлорида добавляют к раствору 1,50 г (4,80 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила и 836 мкл (4,80 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 50 мл ТГФ при 0°C в атмосфере N_2 . Через 1 час эту смесь добавляют по каплям к 1,26 мл (24 ммоль) диэтиламина в 11 мл ТГФ, охлажденного до -78°C . Баню с сухим льдом удаляют после завершения добавления и через 2 часа 45 минут выливают на смесь льда и насыщенного бикарбоната натрия. Экстрагируют этилацетатом, органический слой сушат насыщенным раствором соли и сульфатом натрия и растворитель

удаляют. Соединение наносят на колонку силикагеля, элюируют смесью 35% метанол/этилацетат, растворитель из желаемых фракций удаляют и сушат в вакууме с получением 292 мг желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H = 452,4, 454,4.

Пример 147

N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-
4-морфолино-2-бутенамид

500 мкл (4,80 ммоль) 4-бромбут-2-еноилхлорида добавляют к раствору 1,50 г (4,80 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила и 836 мкл (4,80 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 50 мл ТГФ при 0°C в атмосфере N₂. Через 1 час эту смесь добавляют по каплям к 2,09 мл (24 ммоль) морфолина в 10 мл ТГФ при 0°C. Баню со льдом удаляют после завершения добавления и через 3 часа выливают реакционную смесь на смесь льда и насыщенного бикарбоната натрия. Экстрагируют этилацетатом, органический слой сушат насыщенным раствором соли и сульфатом натрия и растворитель удаляют. Соединение наносят на колонку силикагеля, элюируют смесью 12% метанол/этил-ацетат, растворитель из желаемых фракций удаляют и сушат в вакууме с получением 798 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H = 466,4, 468,4.

Пример 148

N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-

2-морфолин-4-илметил-2-пропенамид

1,37 г (8,00 ммоль) 2-морфолин-4-илметил-2-пропеновой кислоты частично растворяют в 50 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 1,06 мл (9,6 ммоль) N-метилморфолина и 833 мкл (6,4 ммоль) изобутилхлорформиата. Перемешивают при 0°C в течение 1 часа и добавляют раствор 1,00 г (3,20 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 5 мл пиридина. Перемешивают в течение ночи при 25°C. Выливают на смесь льда с насыщенным бикарбонатом натрия, экстрагируют этилацетатом, сушат органический слой насыщенным раствором соли и сульфатом натрия и растворитель удаляют до небольшого объема. Наносят на колонку силикагеля, элюируют смесью 1% метанол/этилацетат, растворитель из желаемых фракций удаляют и сушат в вакууме с получением 139 мг желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H = 465,8, 468,0.

Пример 149

6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-

3-хинолинкарбонитрил

Смесь 5,360 г (15,6 ммоль) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 250 мл этанола и 17,67 г (78,2 ммоль) дигидрата SnCl₂ нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Нагревание удаляют через 1,5 часа и до-

бавляют ледяную воду. Подщелачивают бикарбонатом натрия. Перемешивают в течение 2 часов и экстрагируют хлороформом. В делительную воронку добавляют насыщенный раствор соли для разделения слоев. Органический слой перемешивают с Darco и сушат сульфатом натрия. Фильтруют, удаляют растворитель и сушат в вакууме с получением 4,460 г желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 312,9, 315,0.

Пример 150

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-нитро-
3-хинолинкарбонитрил

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 200 мл этанола и 3,75 г (25,8 ммоль) 3-хлор-4-фторанилина нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Нагревание удаляют через 3,5 часа и добавляют раствор насыщенного бикарбоната натрия до щелочного pH смеси. Растворители удаляют и азеотропно перегоняют с этанолом. Остаток суспендируют с гексаном, твердые вещества собирают, промывают водой и сушат в вакууме. Твердые вещества растворяют в 250 мл кипящего этилацетата, перемешивают с Darco и фильтруют. Растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 6,036 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 343,1, 345,1.

Пример 151

N-{4-[(4-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-

2-пропенамид

500 мг (1,47 ммоль) 6-амино-4-[(4-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила растворяют в 1 мл ДМФ, добавляют 6 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 226 мкл (1,62 ммоль) триэтиламина и 135 мкл (1,62 ммоль) акрилоилхлорида. Баню со льдом удаляют через 15 минут. Через 1,5 часа растворитель удаляют, суспендируют остаток в разбавленном бикарбонате натрия, собирают твердые вещества и сушат в вакууме. Твердые вещества кипятят в этилацетате, собирают и сушат в вакууме с получением 194 мг желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 393,1, 395,1.

Пример 152

6-амино-4-[(4-бромфенил)амино]-

3-хинолинкарбонитрил

Смесь 3,10 г (8,40 ммоль) 4-[(4-бромфенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 155 мл этанола и 9,47 г (42,0 ммоль) дигидрата SnCl₂ нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Спустя 4 часа, нагревание удаляют и добавляют ледяную воду. Подщелачивают бикарбонатом натрия и перемешивают в течение 2 часов. При все еще щелочной смеси экстрагируют хлороформом, перемешивают органический слой с Dargso и сушат сульфатом натрия. Фильтруют, удаляют раствори-

тель и сушат в вакууме с получением 2,265 г коричнево-желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 339, С, 341,0.

Пример 153

4-[(4-бромфенил)амино]-6-нитро-

3-хинолинкарбонитрил

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 200 мл этанола и 4,42 г (25,8 ммоль) п-броманилина нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂ в течение 3 часов. Нагревание удаляют и добавляют насыщенный бикарбонат натрия до щелочного pH. Растворители удаляют и азеотропно перегоняют с этанолом. Остаток суспендируют с гексаном, твердые вещества собирают и сушат на воздухе. Промывают водой и сушат в вакууме. Кипятят в 1,4 л этилацетата и без полного растворения всех твердых веществ перемешивают с Darco и фильтруют. Растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 3,524 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 359, 370,9.

Пример 154

N-{3-циано-4-[(3,4-дифторфенил)амино]-6-хинолинил}-

2-пропенамид

1,00г (3,37 ммоль) 6-амино-4-[(3,4-дифторфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила растворяют в 2 мл ДМФ, добавляют 12 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 517 мкл

(3,71 ммоль) триэтиламина и 310 мкл (3,72 ммоль) акрилоилхлорида. Ваню со льдом удаляют через 15 минут. Растворитель удаляют через 3,5 часа и остаток суспендируют с разбавленным бикарбонатом натрия. Твердые вещества собирают, промывают водой и сушат на воздухе. Твердые вещества кипятят в этилацетате, собирают и сушат в вакууме с получением 322 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 351,1.

Пример 155

6-амино-4-[(3,4-дифторфенил)амино]-
3-хинолинкарбонитрил

Смесь 4,53 г (13,9 ммоль) 4-[(3,4-дифторфенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 200 мл этанола и 15,72 г (69,4 ммоль) дигидрата SnCl₂ нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Спустя 1,5 часа, нагревание удаляют и добавляют ледяную воду и подщелачивают бикарбонатом натрия. Перемешивают в течение 2 часов и экстрагируют хлороформом. Перемешивают органический слой с Darco и сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Удаляют растворитель и сушат в вакууме с получением 3,660 г желто-зеленого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 297,1.

Пример 156

4-[(3,4-дифторфенил)амино]-6-нитро-
3-хинолинкарбонитрил

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбо-

нитрила, 250 мл этанола и 2,55 мл (25,8 ммоль) 3,4-дифторанилина нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Нагревание удаляют через 3,5 часа и подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия. Растворители удаляют и азеотропно перегоняют с этанолом. Остаток суспендируют с гексаном, твердые вещества собирают и сушат на воздухе. Промывают водой и сушат в вакууме. Растворяют в этилацетате, перемешивают с Darco, фильтруют, растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 5,02 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, п/е): M+N = 327,1.

Пример 157

N-{4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-2-бутинамид

314 мг (3,72 ммоль) бутиновой кислоты растворяют в 40 мл ТГФ в атмосфере N₂. Охлаждают до 0°C и добавляют 409 мкл (3,72 ммоль) N-метилморфолина и 485 мкл (3,72 ммоль) изобутилформиата и перемешивают в течение 10 минут. Добавляют по каплям раствор, который готовят растворением 1,00 г (2,48 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 2,0 мл горячего ДМФ и добавлением 20 мл ТГФ. Смесь перемешивают в течение 15 минут при 0°C и 25°C в течение ночи. Для завершения реакции добавляют 1,24 ммоль смешанного ангидрида (104 мг кислоты, 136 мкл NMM и 161 мкл изобутилхлорформиата) в 15 мл ТГФ. Перемешивают в течение ночи. Растворитель удаляют, сушат в вакууме. Перекристализовы-

вают из этилацетата, сушат в вакууме с получением 284 мг желто-оранжевого твердого вещества, масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 469,2, 471,2$.

Пример 158

6-амино-4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]- 3-хинолинкарбонитрил

Смесь 6,753 г (15,6 ммоль) 4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 250 мл этанола и 17,66 г (78,0 ммоль) дигидрата $SnCl_2$ нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N_2 . Спустя 2 часа, нагревание удаляют и добавляют большой объем ледяной воды и подщелачивают бикарбонатом натрия. Перемешивают в течение 2 часов и, когда смесь становится основной, экстрагируют хлороформом. Перемешивают органический слой с Darco, сушат сульфатом натрия, фильтруют, удаляют растворитель и сушат в вакууме с получением 5,996 г желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 403,1, 405,1$.

Пример 159

4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]-6-нитро- 3-хинолинкарбонитрил

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 250 мл этанола и 6,07 г (25,6 ммоль) 3-хлор-4-тиофеноксианилина нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N_2 . Нагревание удаляют через 8 часов, подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия, растворители удаляют и азеотропно

перегоняют с этанолом. Остаток суспендируют с гексаном и твердые вещества собирают. Промывают водой и сушат в вакууме. Растворяют почти полностью в 400 мл этилацетата, перемешивают с Darco и фильтруют. Удаляют растворитель и кипятят в гексане для оставшегося избытка анилина. Сушат в вакууме с получением 6,90 г красного твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 433,1, 435,1.

Пример 160

N-{3-циано-4-[(3-цианофенил)амино]-6-хиолинил}-
2-пропенамид

729 мг (2,56 ммоль) 6-амино-4-[(3-цианофенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила растворяют в 2 мл горячего ДМФ, добавляют 12 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 392 мкл (2,81 ммоль) триэтиламина и 234 мкл (2,81 ммоль) акрилоилхлорида. Баню со льдом удаляют через 15 минут и растворитель удаляют через 2 часа. Остаток промывают водой и собирают твердые вещества. Перекристаллизовывают из этилацетата и сушат в вакууме с получением 318 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 340,1.

Пример 161

N-{3-циано-4-[(3-цианофенил)амино]-6-хиолинил}-
4-пиперидино-2-бутинамид

1,46 г (8,75 ммоль) 4-пиперидино-2-бутиновой кислоты частично растворяют в 100 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмо-

сфере N₂. Добавляют 1,16 мл (10,5 ммоль) N-метилморфолина и 911 мкл (7,00 ммоль) изобутилформиата и перемешивают в течение 30 минут. Добавляют раствор 1,00 г (3,50 ммоль) 6-амино-4-[(3-цианопенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 8 мл пиридина. Через 3,5 часа раствор выливают на баню со льдом и подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия. Экстрагируют этилацетатом, сушат органические слои над сульфатом магния, фильтруют и снижают растворитель до небольшого объема. Соединение наносят на колонку силикагеля и элюируют смесью 7% метанол/этилацетат. Растворитель удаляют из желаемых фракций и сушат в вакууме с получением 1,008 г твердого вещества нестандартного белого цвета: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 435,0.

Пример 162

6-амино-4-[(3-цианопенил)амино]-

3-хинолинкарбонитрил

100 мг 10% палладия на угле добавляют в круглодонную колбу в атмосфере N₂ и покрывают катализатор 50 мл этанола. Затем добавляют 1,00 г (3,17 ммоль) 4-[(3-цианопенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила и 250 мкл безводного гидразина и нагревают при температуре дефлегмации. Через 2 часа удаляют нагревание и фильтруют в горячем виде через целит. Растворитель удаляют, сушат в вакууме с получением 887 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 286,2.

Пример 163

4-[(3-цианофенил)амино]-6-нитро- 3-хинолинкарбонитрил

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 200 мл этанола и 3,04 г (25,8 ммоль) 3-аминобензонитрила нагревают при температуре дефлегмации. Нагревание удаляют через 3,5 часа и подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия. Растворители удаляют и сушат на воздухе. Остаток суспендируют с гексаном и твердые вещества собирают. Промывают водой и сушат в вакууме. Кипятят в большом объеме этилацетата, собирают твердые вещества и сушат в вакууме с получением 5,15 г желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 316,0.

Пример 164

N-{3-циано-4-[(3-этинилфенил)амино]-6-хинолинил}- 2-бутинамид

370 мг (4,40 ммоль) 2-бутиновой кислоты растворяют в 23 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 484 мкл (4,40 ммоль) N-метилморфолина и 572 мкл (4,40 ммоль) изобутилформиата и перемешивают в течение 10 минут. Добавляют раствор 500 мг (1,76 ммоль) 6-амино-4-[(3-этиламино)хинолин-3-карбонитрила в 1 мл ДМФ и 10 мл ТГФ. Через 15 минут баню со льдом удаляют и перемешивают в течение ночи при 25°C. Растворитель удаляют, остаток суспендируют в воде, собирают твердые вещества и сушат в вакууме. Кипятят в этилацетате,

собирают твердые вещества и сушат в вакууме с получением 494 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 350,9$.

Пример 165

N-{3-циано-4-[(3-этинилфенил)амино]-6-хинолинил}-

2-пропенамид

1,00 г (3,52 ммоль) 6-амино-4-[(3-этинилфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила растворяют в 2 мл горячего ДМФ, добавляют 12 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N_2 . Добавляют 539 мкл (3,87 ммоль) триэтиламина и 322 мкл (3,87 ммоль) акрилоилхлорида. Баню со льдом удаляют через 15 минут и растворитель удаляют через 1,5 часа. Остаток суспендируют в воде, собирают твердые вещества и сушат на воздухе в течение ночи. Перекристаллизовывают из этилацетата, сушат в вакууме с получением 302 мг оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 339,1$.

Пример 166

N-{3-циано-4-[(3-этинилфенил)амино]-6-хинолинил}-

4-пиперидино-2-бутинамид

1,03 г (6,16 ммоль) 4-пиперидино-2-бутиновой кислоты частично растворяют в 70 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N_2 . Добавляют 812 мл (7,38 ммоль) N-метилморфолина и 640 мкл (4,92 ммоль) изобутилформиата. После 0,5 ч перемешивания добавляют раствор 700 мг (2,46 ммоль) 6-амино-4-[(3-

этинилфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 5 мл пиридина. Через 1 час раствор выливают на баню со льдом и подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия. Экстрагируют этилацетатом, сушат органические слои над сульфатом натрия, концентрируют до небольшого объема и наносят на колонку силикагеля. Элюируют 8% метанолом в этилацетате. Растворитель удаляют из желаемых фракций и сушат в вакууме с получением 641 мг желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 434,2$.

Пример 167

6-амино-4-[(3-этинилфенил)амино]- 3-хинолинкарбонитрил

Смесь 2,00 г (6,36 ммоль) 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 100 мл этанола и 7,19 г (31,8 ммоль) дигидрата $SnCl_2$ нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N_2 . Нагревание удаляют через 3,5 часа и добавляют ледяную воду. Подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия и перемешивают в течение 2 часов. Экстрагируют хлороформом, перемешивают органический слой с Darco, сушат сульфатом натрия, фильтруют, растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 1,737 г желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 285,2$.

Пример 168

4-[(3-этинилфенил)амино]-6-нитро-
3-хинолинкарбонитрил

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 200 мл этанола и 3,82 г (32,6 ммоль) 3-этиниланилина нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Нагревание удаляют через 3,5 часа и добавляют насыщенный бикарбонат натрия до щелочного pH. Растворители удаляют и азеотропно перегоняют с этанолом. Остаток суспендируют с гексаном и твердые вещества собирают. Промывают водой и суспендируют в вакууме. Растворяют в этилацетате, перемешивают с Darco, фильтруют, растворитель удаляют и суспендируют в вакууме с получением 4,544 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H = 315,1.

Пример 169

N-{4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-
4-пиперидино-2-бутинамид

1,23 г (7,37 ммоль) 4-пиперидино-2-бутиновой кислоты частично растворяют в 40 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 973 мл (8,4 ммоль) N-метилморфолина и 768 мкл (5,9 ммоль) изобутилформиата. Перемешивают 10 минут и добавляют раствор 1,00 г (2,95 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 2 мл ДМФ и 10 мл ТГФ. Баню со льдом удаляют через 15 минут и через 5 часов добавляют еще 2,95 ммоль смешанного ангидрида (0,493 г кислоты, 487 мкл NMM

и 384 мкл изобутилхлорформиата), перемешивают в течение ночи при 25°C. Растворитель удаляют, суспендируют остаток с водой и собирают твердые вещества. Кипятят в этилацетате и собирают. Растворяют в смеси 20% метанол/хлорсформ и покрывают 5 г силикагеля. Флэш-хроматографируют смесью 20% метанол/этилацетат, удаляют растворитель желаемых фракций и сушат в вакууме с получением 122 мг коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 488,0, 489,9.

Пример 170

N-{4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-
4-дипропиламино-2-бутинамид

1,28 г (7,0 ммоль) 4-дипропиламино-2-бутиновой кислоты частично растворяют в 100 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 974 мкл (8,85 ммоль) N-метилморфолина и 768 мкл (5,90 ммоль) изобутилхлорформиата и перемешивают в течение 30 минут. Добавляют раствор 1,00 г (2,95 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 8 мл пиридина. Через два часа реакцию гасят ледяной водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом магния, доводят растворитель до небольшого объема и наносят на колонку силикагеля. Элюируют этилацетатом, растворитель удаляют из желаемых фракций и сушат в вакууме с получением 764 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 504, 506,4.

Пример 171

N-{4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-

2-морфолин-4-илметил-2-пропенамид

1,26 г (7,37 ммоль) 2-морфолин-4-илметил-2-пропеноновой кислоты частично растворяют в 40 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 810 мкл (7,37 ммоль) N-метилморфолина и 950 мкл (7,37 ммоль) изобутилхлорформиата. После перемешивания в течение 10 минут добавляют раствор 1,00 г (2,95 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 2,5 мл ДМФ и 20 мл ТГФ. Через два часа растворитель удаляют, остаток суспендируют с водой, собирают твердые вещества и сушат в вакууме. Перекристаллизовывают из этилацетата и сушат в вакууме с получением 334 мг желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H = 492, 494, 3.

Пример 172

N-{4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-

4-диметиламино-2-бутенамид

Готовят 2,25 ммоль 5-бромбут-2-еноилхлорида смешиванием 386 мкл (2,25 ммоль) триметилсилил-4-бромбут-2-еноата, 10 мл метиленхлорида, 294 мкл (3,38 ммоль) оксалилхлорида и 2 капль ДМФ. После прекращения выделения пузырьков растворитель удаляют и растворяют в 10 мл ТГФ. Этот раствор добавляют к смеси 800 мг (2,25 ммоль) 6-амино-4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила, 50 мл ТГФ и 392 мкл (2,25 ммоль)

N,N-диизопропилэтиламина, охлажденной до 0°C, в атмосфере N₂. Через 1 час добавляют по каплям к раствору 5,62 мл 2,0 М диметиламина в ТГФ (11,2 ммоль) при -78°C. После завершения добавления баню с сухим льдом удаляют. После 2 часов выливают в холодный раствор бикарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом, органический слой сушат сульфатом натрия и доводят растворитель до небольшого объема. Наносят на колонку силикагеля и элюируют смесью 50% метанол/этилацетат. Растворитель желаемых фракций удаляют и сушат в вакууме с получением 386 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 457,9, 469,9.

Пример 173

N-{4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-
4-диэтиламино-2-бутенамид

Готовят (2,25 ммоль) 5-бромбут-2-еноилхлорида смешиванием 386 мкл (2,25 ммоль) триметилсилил-4-бромбут-2-еноата, 10 мл метиленхлорида, 294 мкл (3,38 ммоль) оксалилхлорида и 2 капель ДМФ. После прекращения выделения пузырьков растворитель удаляют и растворяют в 10 мл ТГФ. Этот раствор добавляют к смеси 800 мг (2,25 ммоль) 6-амино-4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила, 50 мл ТГФ, 392 мкл (2,25 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, 3 мл ДМФ (для растворения амина) охлажденной до 0°C, в атмосфере N₂. Через 20 минут баню убирают. Через 1 час добавляют по каплям к раствору 1,2 мл (11,2 ммоль) диэтиламина в 4,4 мл ТГФ, охлаж-

денному до -78°C . После завершения добавления баню с сухим льдом удаляют и перемешивают в течение 3 часов. Выливают в смесь льда и насыщенного бикарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом, органический слой сушат над сульфатом натрия и доводят растворитель до небольшого объема. Наносят соединение на колонку силикагеля и элюируют смесью 30% метанол/этилацетат, растворитель желаемых фракций удаляют и сушат в вакууме с получением 321 мг желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 496,0$, 497,9.

Пример 174

N-{4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-
4-морфолино-2-бутенамид

Готовят (2,25 ммоль) 5-бромбут-2-еноилхлорида смешиванием 386 мкл (2,25 ммоль) триметилсилил 4-бромбут-2-енсата, 10 мл метиленхлорида, 294 мкл (3,38 ммоль) оксалилхлорида и 2 капль ДМФ. После прекращения выделения пузырьков растворитель удаляют и растворяют в 10 мл ТГФ. Этот раствор добавляют к смеси 800 мг (2,25 ммоль) 6-амино-4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила, 50 мл ТГФ и 392 мкл (2,25 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, охлажденной до 0°C , в атмосфере N_2 . Через 1 час добавляют по каплям к раствору 1 мл (11,2 ммоль) морфолина в 4,5 мл ТГФ, охлажденному до 0°C . После завершения добавления баню со льдом удаляют. Через 2 часа выливают в смесь льда и насыщенного бикарбоната на-

трия. Экстрагируют этилацетатом, органический слой сушат сульфатом натрия и концентрируют растворитель до небольшого объема. Наносят соединение на колонку силикагеля и элюируют смесью 12% метанол/этилацетат, растворитель желаемых фракций удаляют и сушат в вакууме с получением 369 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 509,9, 511,9.

Пример 175

N-{4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-7-метокси-6-хинолинил}-4-морфолино-2-бутенамид

Готовят (2,07 ммоль) 5-бромбут-2-еноилхлорида смешиванием 363 мкл (2,07 ммоль) триметилсилил 4-бромбут-2-еноата, 8 мл метиленхлорида, 270 мкл (3,10 ммоль) оксалилхлорида и 2 капель ДМФ. После прекращения выделения пузырьков растворитель удаляют и растворяют в 10 мл ТГФ. Этот кислый раствор добавляют к смеси 800 мг (2,07 ммоль) 6-амино-4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-7-метокси-3-хинолинкарбонитрила, 50 мл ТГФ и 721 мкл (4,14 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, охлажденной до 0°C, в атмосфере N₂. Через 1,5 часа эту смесь добавляют к раствору 900 мкл (10,4 ммоль) морфолина в 4,3 мл ТГФ, охлажденному до 0°C. После завершения добавления нагревают до 25°C и через 2 часа добавляют еще 900 мкл морфолина. Через 3 часа выливают в смесь льда и насыщенного бикарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом, сушат сульфатом натрия и концентрируют растворитель до небольшого объема. Наносят соединение на ко-

лонку силикагеля и элюируют смесью 12% метанол/этил-ацетат, растворитель желаемых фракций удаляют и сушат в вакууме с получением 287 мг оранжево-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 539,9, 541,9.

Пример 176

4-[(3-бромфенил)амино]-7-этокси-6-метокси-

3-хинолинкарбонитрил

Смесь 500 мл (1,90 ммоль) 4-хлор-7-этокси-6-метокси-3-хинолинкарбонитрила, 20 мл этанола и 250 мкл (2,28 ммоль) 3-броманилина нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Через 3 часа добавляют 103 мкл (0,95 ммоль) и 10 мл этанола и нагревают при температуре дефлегмации в течение ночи. Нагревание удаляют и подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия. Растворитель удаляют, суспендируют остаток с гексаном, собирают твердые вещества и сушат. Промывают водой и сушат в вакууме с получением 554 мг рыжевато-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 398, 399,8.

Пример 177

7-этокси-4-[(3-гидрокси-4-метилфенил)амино]-6-метокси-

3-хинолинкарбонитрил

Смесь 500 мг (1,90 ммоль) 4-хлор-7-этокси-6-метокси-3-хинолинкарбонитрила, 30 мл этанола и 281 мг (2,28 ммоль) 3-гидрокси-4-метиланилина нагревают при температуре дефлегма-

ции в атмосфере N_2 в течение ночи. Нагревание удаляют и подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия. Растворители удаляют и суспендируют остаток в гексане. Твердые вещества собирают, промывают водой и сушат в вакууме с получением 364 мг твердого вещества нестандартного белого цвета: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 349,9$.

Пример 178

4-хлор-7-этокси-6-метокси-3-хинолинкарбонитрил

122 мг (0,50 ммоль) 7-этокси-1,4-дигидро-6-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонитрила и 2,0 мл метиленхлорида смешивают в атмосфере N_2 и поддерживают температуру около $25^\circ C$. Добавляют 218 мкл (2,5 ммоль) оксалилхлорида и 10 мкл (0,125 ммоль) ДМФ. Перемешивают в течение ночи, разбавляют хлороформом и перемешивают в насыщенном бикарбонате натрия до щелочного pH. Слои разделяют и органические слои сушат сульфатом магния, растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 117 мг рыжевато-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 262,8, 264,8$.

Пример 179

7-этокси-1,4-дигидро-6-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонитрил

54,0 мл (135 ммоль) н-бутиллития добавляют к 150 мл ТТФ и охлаждают до $-78^\circ C$ в атмосфере N_2 . Добавляют по каплям в течение 20 минут 7,05 мл (135 ммоль) ацетонитрила в 200 мл

ТГФ. Перемешивают 15 минут и добавляют по каплям раствор 17,99 г (64,2 ммоль) метил 4-этоксид-5-метоксид-2-(диметиламинометиленамино)бензоата в 150 мл ТГФ в течение 20 минут. Оставляют перемешиваться в течение 0,5 часа при -78°C. Добавляют 11,0 мл (193 ммоль) уксусной кислоты и нагревают постепенно до 25°C. Спустя 2,5 часа, растворитель удаляют, суспандируют остаток с водой, твердые вещества собирают и сушат в вакууме с получением 13,025 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 245,2.

Пример 180

Метил 4-этоксид-5-метоксид-2-(диметиламинометиленамино)бензоат

Смесь 15,056 г (66,9 ммоль) метил 2-амино-4-этоксид-5-метоксидбензоата и 14,1 мл (100 ммоль) диметилацетата N,N-диметилформамида нагревают до 100°C в атмосфере N₂. Через 4,5 часа добавляют еще 4,7 мл (33,3 ммоль) ДМФ/ДМА и удаляют нагревание через 5 часов. Растворитель удаляют, азеотропно перегоняют с толуолом и сушат в вакууме с получением 18,211 г серо-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 281,3.

Пример 181

Метил 2-амино-4-этоксид-5-метоксидбензоат

Смесь 24,110 г (94,5 ммоль) метил-4-этоксид-5-метоксид-2-нитробензоата, 15,81 г (283 ммоль) порошка железа, 25,28 г (472 ммоль) хлорида аммония, 135 мл воды и 350 мл метанола

нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N_2 . Через 3 и через 5,5 часов добавляют такое же количество железа и хлорида аммония. Нагревание удаляют через 6,5 часа, добавляют этилацетат и насыщенный бикарбонат натрия, фильтруют через целит и слои разделяют. Органический слой промывают насыщенным бикарбонатом натрия, сушат над $CaSO_4$, растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 17,594 г розового твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 226,2$.

Пример 182

Метил 4-этокси-5-метокси-2-нитробензоат

5,00 г (23,7 ммоль) метил 4-этокси-3-метоксибензоата растворяют в 25 мл уксусной кислоты в атмосфере N_2 и добавляют 6,1 мл (95,1 ммоль) 69% азотной кислоты по каплям на протяжении 30 минут. Нагревают до $50^\circ C$ в течение 1,5 часа и выливают на баню со льдом. Экстрагируют хлороформом, промывают разбавленным раствором гидроксида натрия и фильтруют через $CaSO_4$. Растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 5,268 г твердого вещества нестандартного белого цвета: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 255,8$.

Пример 183

Метил 4-этокси-3-метоксибензоат

Смесь 25,0 г (137 ммоль) метилваниллата, 38,87 г (274 ммоль) карбоната калия, 500 мл ДМФ и 16,5 мл

(206 ммоль) этилийодида нагревают до 100°C в атмосфере N₂. Через 2,5 часа охлаждают и удаляют твердые вещества. Растворитель удаляют и распределяют между водой и метиленхлоридом. Растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 25,85 г белого твердого вещества: масс-спектр (EI, m/e): M+N = 210,0.

Пример 184

N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-
4-диметиламино-(Z)-2-бутенамид

Смесь 0,05 г (0,118 ммоль) N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-диметиламино-2-бутинамида и 6 мг катализатора Линдлара в 10 мл метанола гидрируют при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтруют через подушку целита. После удаления растворителя остаток очищают тонкослойной хроматографией, элюируя 30% метанолом в этилацетате. Продукт сушат с получением 0,018 г (36%) бледно-желтого твердого вещества: HRMS m/z 423,1270 (M⁺).

Пример 185

N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-
4-метокси-(Z)-2-бутенамид

Смесь 0,05 г (0,118 ммоль) N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-4-метокси-2-бутинамида и 6 мг катализатора Линдлара в 15 мл метанола гидрируют при комнатной температуре в течение 5,5 часов. Смесь фильтруют через подушку целита. Растворитель удаляют с получением 0,05 г (99,7%)

желтого твердого вещества; HRMS m/z 410, 0928 (M⁺).

Пример 186

4-[[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]амино]-

2-метилден-4-оксобутановая кислота

Итаконовый ангидрид (0,14 г, 1,25 ммоль) добавляют порциями к раствору 0,1 г (0,30 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 2 мл этилацетата в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционный раствор добавляют в ледяную воду и гексан. Продукт собирают, промывают водой, эфиром и гексаном и сушат в вакууме с получением 0,09 г (68%) желтовато-коричневого твердого вещества; ESMS m/z 451,2 (M+H⁺).

Пример 187

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-

4-диэтиламино-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,261 г, 1,91 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-диэтиламино-2-бутиновой кислоты (0,456 г, 2,94 ммоль) и N-метилморфолина (0,294 г, 2,94 ммоль) в 50 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям раствор 0,5 г (1,47 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 3 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный

раствор соли и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают тонкослойной хроматографией, элюируя 15% метанолом в этилацетате. Продукт собирают и сушат в вакууме с получением 0,2 г (28,5%) бледного зеленовато-желтого твердого вещества; ESMS m/z 476,2, 478,2 ($M+H^+$); т.пл. 133-135°C.

Пример 188

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-
4-(N-этилпиперазино)-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,785 г, 5,75 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-(N-этилпиперазино)-2-бутиновой кислоты (1,75 г, 8,85 ммоль) и N-метилморфолина (1,3453 г, 13,3 ммоль) в 50 мл тетрагидрофурана в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям раствор 1,5 г (4,42 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 10 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный раствор соли и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают колоночной флеш-хроматографией. Фракции продукта собирают и сушат в вакууме с получением 1,07 г (46%) светло-коричневого твердого вещества; ESMS m/z 517,1, 519,1 ($M+H^+$); т.пл. 161°C (разл.).

Пример 189

N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-
4-диэтиламино-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,061 г, 0,448 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-диэтиламино-2-бутиновой кислоты (0,104 г, 0,672 ммоль) и N-метилморфолина (0,068 г, 0,672 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям раствор 0,1 г (0,32 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 1,5 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 1,5 часов. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный раствор соли и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают тонкослойной хроматографией с элюцией 15% метанолом в этилацетате. Фракции продукта собирают и сушат в вакууме с получением 0,046 г (32%) светло-коричневого твердого вещества; ESMS m/z 450,2 (M+H⁺); т.пл. 117-120°C.

Пример 190

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-
4-(N-метилпиперазино)-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,785 г, 5,75 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-(N-метилпиперазино)-2-бутиновой кислоты (1,65 г, 8,85 ммоль) и N-метилморфолина (1,36 г, 13,3 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям

раствор 1,5 г (4,42 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 10 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный раствор соли и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают тонкослойной хроматографией, элюируя 15% метанолом в этилацетате. Фракции продукта собирают и сушат в вакууме с получением 0,37 г (16%) желтого твердого вещества; ESMS m/z 503, 505, (M+H⁺); т.пл. 190°C (разл.).

Пример 191

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-
4-(N-изопропил-N-метиламино)-2-бутинамид

Изобутилхлорформат (0,785 г, 5,75 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-(N-изопропил-N-метиламино)-2-бутиновой кислоты (1,4 г, 8,84 ммоль) и N-метилморфолина (0,94 г, 9,3 ммоль) в 80 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям раствор 1,5 г (4,42 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 15 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный раствор соли и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают колоночной флеш-хроматографией. Фракции продукта собирают и сушат в вакууме с получением 0,65 г (31%) рыжевато-коричневого твердого вещества; ESMS m/z 476,0, 478,0 (M+H⁺); т.пл. 124-126°C.

Пример 192

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-

4-диизопропиламино-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,785 г, 5,75 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-диизопропиламино-2-бутиновой кислоты (1,65 г, 8,85 ммоль) и N-метилморфолина (0,94 г, 9,3 ммоль) в 100 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям раствор 1,5 г (4,42 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 15 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный раствор соли и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают колоночной флеш-хроматографией. Фракции продукта собирают и сушат в вакууме с получением 1,08 г (48%) светло-коричневого твердого вещества; ESMS m/z 504,1, 506,1 (M+H⁺); т.пл. 130°C (разл.).

Пример 193

N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-

4-диметиламино-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,85 г, 6,2 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-диметиламино-2-бутиновой кислоты (1,85 г, 14,4 ммоль) и N-метилморфолина (1,5 г, 14,8 ммоль) в 100 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям раствор

1,5 г (4,79 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 15 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный раствор соли и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают колоночной флэш-хроматографией. Фракции продукта собирают и сушат в вакууме с получением 0,47 г (23%) рыжевато-коричневого твердого вещества; ESMS m/z 422,0 (M+H⁺); т.пл. 225°C (разл.).

Пример 194

N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-
4-метокси-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,85 г, 6,2 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-метокси-2-бутиновой кислоты (1,1 г, 9,6 ммоль) и N-метилморфолина (1,02 г, 10 ммоль) в 100 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям раствор 1,5 г (4,79 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 15 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный раствор соли и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают колоночной флэш-хроматографией. Фракции продукта собирают и сушат в вакууме с получением 0,73 г (37%) рыжевато-коричневого твердого вещества; ESMS m/z 409 (M+H⁺);

т.пл. 170-171°C.

Пример 195

4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-6-нитро-
3-хинолинкарбонитрил

Смесь 3,8 г (16,33 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила и 3,7 г (20 ммоль) 3-бром-4-фторанилина в 200 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в течение 3 часов. После удаления растворителя остаток растворяют в этилацетате и промывают бикарбонатом натрия. Продукт собирают в виде бледно-желтого твердого вещества, 6,5 г (71%); ESMS m/z 387,3, 389,2, т.пл. 269-270°C (разл.).

Пример 196

6-амино-4[(3-бром-4-фторфенил)амино]-
3-хинолинкарбонитрил

Смесь 8 г (20,67 ммоль) 4-[3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 4 г (72,35 ммоль) порошка железа и 8,9 г (165,36 ммоль) хлорида аммония в 240 мл метанола и воды (отношение 2:1) нагревают при температуре дефлегмации в течение 4 часов. Смесь фильтруют в горячем виде и промывают метанолом и водой. Продукт осаждают из фильтрата при охлаждении. Твердое вещество собирают и сушат в вакууме с получением 5,8 г (79%) желтовато-коричневого твердого вещества; ESMS m/z 356,8, 358,8, т.пл. 210-212°C.

Пример 197

N-[4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-
4-диметиламино-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,373 г, 2,73 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-диметиламино-2-бутиновой кислоты (0,8 г, 6,3 ммоль) и N-метилморфолина (0,658 г, 6,5 ммоль) в 80 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям раствор 10,65 г (2,1 ммоль) 6-амино-4-[(3-бром-4-фторфенил)-амино]-3-хиолинкарбонитрила в 10 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 2,5 часов. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный бикарбонат натрия и насыщенный раствор соли и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают колоночной флэш-хроматографией. Фракции продукта собирают и сушат в вакууме с получением 0,33 г (33%) желтого твердого вещества; FSMS m/z 465,9, 467,9 (M+H⁺); т.пл. 228-231°C.

Пример 198

[4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-метоксихиолин-6-ил]амид
4-диметиламинобут-2-еновой кислоты

К смеси 1,9 г (5,1 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-6-амино-3-хиолинкарбонитрила и 5,3 мл (31 ммоль) основания Хунига в 110 мл сухого ТГФ при 0°C при перемешивании добавляют по каплям раствор ТГФ, содержащий 5,7 г (31 ммоль) 4-бромкротонилхлорида. Смесь перемешивают еще в течение

0,5 часа после добавления. 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия добавляют к реакционной смеси, затем ее экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата сушат над сульфатом натрия и затем добавляют по каплям к 40 мл раствора диметиламина (2,0 М в ТГФ) при 0°C. Раствор перемешивают еще в течение 0,5 часа. Смесь выливают в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом натрия. Хроматография дает 1,4 г бежевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 480,0 и 481,9.

Пример 199

[4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил] амид
4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты

К смеси 0,5 г (1,36 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-6-амино-3-хиолинкарбонитрила и 0,48 мл (2,7 ммоль) основания Хунига в 50 мл сухого ТГФ при 0°C при перемешивании добавляют по каплям раствор ТГФ, содержащий 0,50 г (2,7 ммоль) 4-бромкротонилхлорида. Смесь перемешивают еще в течение 0,5 часа после добавления и затем добавляют по каплям к раствору 4,2 мл (40,8 ммоль) диэтиламина в 50 мл ТГФ при 0°C. Раствор перемешивают еще в течение 0,5 часа. Смесь выливают в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом натрия. Хроматография дает 0,2 г белого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 508,1 и 510,8.

Пример 200

[4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил] амид
4-морфолин-4-илбут-2-еновой кислоты

К смеси 0,69 г (1,87 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-6-амино-3-хинолинкарбонитрила и 0,98 мл (5,6 ммоль) основания Хунига в 50 мл сухого ТГФ при 0°C при перемешивании добавляют по каплям раствор ТГФ, содержащий 0,86 г (5 ммоль) 4-бромкротонилхлорида. Смесь перемешивают еще в течение 0,5 часа и затем добавляют по каплям к раствору 4,89 мл (56 ммоль) морфолина в 50 мл ТГФ при 0°C. Раствор перемешивают еще в течение 0,5 часа. Смесь выливают в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом натрия. Хроматография дает 0,38 г серого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 521,9 и 523,8.

Пример 201

4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метокси-6-нитрохинолин-
3-карбонитрил

Смесь 4,4 г (16,7 ммоль) 4-хлор-7-метокси-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила и 2,67 г (18,3 ммоль) 3-хлор-4-фторанилина в 110 мл метоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают раствором бикарбоната натрия и раствором хлорида натрия. Органический слой сушат над сульфатом натрия и затем растворитель удаляют под вакуумом.

Остаток хроматографируют на силикагел, элюируя смесью этил-ацетата и метанола с получением 3 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 372,9.

Пример 202

6-амино-4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 4,88 г (13 ммоль) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 5,2 г (97,5 ммоль) хлорида аммония и 3,3 г (58,5 ммоль) железа перемешивают при температуре дефлегмации в 60 мл воды и 60 мл метанола в течение 4,5 часов. Смесь разбавляют 500 мл горячего этилацетата и горячую смесь фильтруют. Фильтрат промывают насыщенным раствором хлорида натрия и затем органический слой сушат над сульфатом натрия. Растворитель удаляют и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола с получением 3,38 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 343,4.

Пример 203

[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-диметиламинобут-2-еновой кислоты

К смеси 1,08 г (3,1 ммоль) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-аминохинолин-3-карбонитрила и 1,7 мл (9,7 ммоль) основания Хунита в 30 мл сухого ТГФ при 0°C при перемешивании добавляют по каплям раствор ТГФ, содержащий 1,99 г

(9,3 ммоль) 4-бромкротонилхлорида. Смесь перемешивают еще в течение 0,5 ч при 0°C в атмосфере азота. 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия вводят в реакционную смесь, затем ее экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата отделяют и сушат над сульфатом натрия и затем добавляют по каплям к 31 мл раствора диметиламина (2,0 М в ТГФ) при 0°C. После добавления раствор перемешивают еще в течение часа при комнатной температуре. Смесь выливают в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и остаток хроматографируют с получением 0,86 г белого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление).

Пример 204

[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]-амид 4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты

К смеси 1,1 г (3,2 ммоль) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-аминохинолин-3-карбонитрила и 2,24 мл (12,8 ммоль) основания Хунита в 40 мл сухого ТГФ при 0°C при перемешивании добавляют по каплям раствор ТГФ, содержащий 2,34 г (12,8 ммоль) 4-бромкротонилхлорида. Смесь перемешивают еще в течение 0,5 ч при 0°C в атмосфере азота. 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия добавляют к реакционной смеси и затем ее экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата сушат над сульфатом натрия и добавляют по каплям к раствору 6,6 мл (64 ммоль) диэтиламина в 5 мл ТГФ при 0°C. Раствор перемешивают еще в течение часа при 0°C. Смесь выливают в разбавлен-

ный раствор бикарбоната натрия. Органический слой отделяют и сушат над сульфатом натрия. Остаток хроматографируют с последующей перекристаллизацией с получением 0,62 г белого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 482,0.

Пример 205

[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-морфолин-4-илбут-2-еновой кислоты

К смеси 1,2 г (3,5 ммоль) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-аминохинолин-3-карбонитрила и 2,44 мл (14 ммоль) основания Хунига в 50 мл сухого ТГФ при 0°C при перемешивании добавляют по каплям раствор ТГФ, содержащий 2,57 г (14 ммоль) 4-бромкротонилхлорида. Смесь перемешивают еще в течение часа при 0°C в атмосфере азота. 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия добавляют к реакционной смеси, затем ее экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата сушат над сульфатом натрия и затем добавляют по каплям к раствору 4,58 мл (52,5 ммоль) морфолина в 5 мл ТГФ при 0°C. Раствор перемешивают в течение ночи при 0°C. Смесь выливают в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Органический слой сушат над сульфатом натрия. Хроматография дает 0,83 г твердого вещества нестандартного белого цвета: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 496,0.

Пример 206

4-(3-бром-4-фторфениламино)-7-метокси-6-нитрохинолин-

3-карбонитрил

Смесь 3,52 г (9,7 ммоль) 4-хлор-7-метокси-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила и 2,0 г (10,7 ммоль) 3-бром-4-фторанилина в 150 мл метоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере азота в течение 5,5 часов. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают раствором бикарбоната натрия и раствором хлорида натрия. Органический слой сушат над сульфатом натрия и затем растворитель удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола с получением 3 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 416,8 и 418,8.

Пример 207

6-амино-4-(3-бром-4-фторфениламино)-7-метоксихинолин-

3-карбонитрил

Смесь 2,9 г (6,95 ммоль) 4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 6,5 г (121,6 ммоль) хлорида аммония и 4,05 г (73 ммоль) железа перемешивают при температуре дефлегмации в 50 мл воды и 50 мл метанола в течение 6 часов. Смесь разбавляют горячим этилацетатом и горячую смесь фильтруют. Фильтрат промывают насыщенным раствором хлорида натрия и затем органический слой сушат над сульфатом натрия. Растворитель удаляют и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола с получением

2,11 г светло-желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 386,7 и 388,8.

Пример 208

[4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-диметиламинобут-2-еновой кислоты

К смеси 0,77 г (1,98 ммоль) 4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-аминохинолин-3-карбонитрила и 3,5 мл (20 ммоль) основания Хунига в 35 мл сухого ТГФ при 0°C при перемешивании добавляют по каплям раствор ТГФ, содержащий 2,2 г (12 ммоль) 4-бромкротонилхлорида. Смесь перемешивают еще в течение 30 минут при 0°C. 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия добавляют к реакционной смеси, затем ее экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата сушат над сульфатом натрия и затем добавляют по каплям к 15 мл раствора диметиламина (2,0 М в ТГФ) при 0°C. Раствор перемешивают еще в течение часа при комнатной температуре. Смесь выливают в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Органический слой сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют с получением 0,55 г бежевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 498,0 и 500,0.

Пример 209

[4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид 4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты

К смеси 0,77 г (1,98 ммоль) 4-[(3-бром-4-фторфенил)ами-

но]-7-метокси-6-аминохинолин-3-карбонитрила и 3,5 мл (20 ммоль) основания Хунига в 35 мл сухого ТГФ при 0°C при перемешивании добавляют по каплям раствор ТГФ, содержащий 2,2 г (12 ммоль) 4-бромкротонилхлорида. Смесь перемешивают еще в течение 30 минут при 0°C. 50 мл насыщенного раствора NaCl добавляют к реакционной смеси и затем ее экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата сушат над сульфатом натрия и добавляют по каплям к раствору 3,1 мл (30 ммоль) диэтиламина в 5 мл ТГФ при 0°C. Раствор перемешивают еще в течение часа при 0°C и 30 минут при комнатной температуре. Смесь выливают в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Органический слой сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют с получением 0,4 г твердого вещества нестандартного белого цвета: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 525,9 и 527,9.

Пример 210

7-этокси-4-гидроксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 10 г (73 ммоль) 3-этоксанилина и 12,3 г (73 ммоль) этил(этоксиметилен)цианоацетата нагревают в 90 мл Dowther при 140°C в течение 7 часов. К этой смеси добавляют 250 мл Dowther. Раствор перемешивают и нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере азота в течение 12 часов с периодической отгонкой удаляемого этанола. Смесь охлаждают до комнатной температуры и твердое вещество собирают и промывают гексаном. Неочищенное твердое вещество обрабатывают кипящим

этанолом и затем фильтруют с получением 9,86 г коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 214,7.

Пример 211

7-этокси-4-гидрокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрил

К суспензии 5 г (23 ммоль) 7-этокси-4-гидроксихинолин-3-карбонитрила в 75 мл трифторуксусного ангидрида добавляют 5,5 г (69 ммоль) нитрата аммония в течение 6 часового периода при комнатной температуре. Избыток ангидрида удаляют при пониженном давлении при 45°C. Остаток перемешивают с 300 мл воды. Твердое вещество собирают и обрабатывают кипящим этанолом с получением 3,68 г твердого вещества цвета олова: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 259,8.

Пример 212

4-хлор-7-этокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрил

Смесь 3,45 г (13 ммоль) 7-этокси-4-гидрокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 5,55 г (26 ммоль) пентахлорида фосфора и 10 мл оксихлорида фосфора нагревают при температуре дефлегмации в течение 3 часов. Смесь разбавляют гексаном и твердое вещество собирают. Твердое вещество растворяют в 500 мл этилацетата и промывают холодным разбавленным раствором гидроксида натрия. Раствор сушат над сульфатом магния и фильтруют через подушку силикагеля. Растворитель удаляют с получением 2,1 г бежевого твердого вещества: масс-спектр

(электрораспыление, m/e): M+N 277,7.

Пример 213

4-(3-бромфениламино)-7-этокси-6-нитрохинолин-

3-карбонитрил

Смесь 2,1 г (7,6 ммоль) 4-хлор-7-этокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 0,91 мл (8,3 ммоль) 3-броманилина в 100 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере азота в течение 4,5 часов. Реакционную смесь выливают в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Этанол удаляют под вакуумом. Смесь разбавляют этилацетатом и органический слой отделяют и сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют и твердое вещество собирают и затем промывают гексаном. После высушивания получают 2,6 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 412,8 и 414,9.

Пример 214

6-амино-4-(3-бромфениламино)-7-этоксихинолин-

3-карбонитрил

Смесь 2,5 г (6 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-этокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 2,4 г (45 ммоль) хлорида аммония и 1,5 г (27 ммоль) железа перемешивают при температуре дефлегмации в 40 мл воды и 40 мл метанола в течение 4 часов. Смесь разбавляют 500 мл горячего этилацетата и горячую смесь фильтруют. Фильтрат промывают насыщенным раствором хлорида натрия и затем органический слой сушат над сульфатом натрия.

Раствор концентрируют и собирают 1,5 г бежевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 382,8 и 384,8.

Пример 215

[4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил] амид
4-бромбут-2-еновой кислоты

К смеси 1,34 г (3,5 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-этокси-6-амино-3-хинолинкарбонитрила и 3,66 мл (21 ммоль) основания Хунига в 80 мл сухого ТГФ при 0°C при перемешивании добавляют по каплям раствор ТГФ, содержащий 3,85 г (21 ммоль) 4-бромкротонилхлорида. Смесь перемешивают еще 30 минут при 0°C. 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия добавляют к реакционной смеси, затем ее экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата сушат над сульфатом натрия и затем осушитель отфильтровывают. Этот раствор используют без дополнительной характеристики.

Пример 216

[4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил] амид
4-диметиламинобут-2-еновой кислоты

Одну треть раствора из примера 18 добавляют по каплям к 8,75 мл (17,5 ммоль) диметиламина при 0°C. Смесь перемешивают еще в течение 30 минут при 0°C. Смесь разбавляют раствором бикарбоната натрия и затем органический слой отделяют и сушат. Растворитель удаляют в вакууме и остаток хроматографиру-

ют на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола с получением 0,32 г бежевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 494,0 и 496,0.

Пример 217

[4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил]амид
4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты

Одну треть раствора из примера 18 добавляют по каплям к раствору 1,81 мл (17,5 ммоль) диэтиламина в 5 мл ТГФ при 0°C. Смесью перемешивают еще в течение 30 минут при 0°C. Смесью разбавляют раствором бикарбоната натрия и затем органический слой отделяют и сушат. Растворитель удаляют в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола с получением 0,22 г бежевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 522,0 и 524,0.

Пример 218

[4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил]амид
4-морфолин-4-илбут-2-еновой кислоты

Одну треть раствора из примера 18 добавляют по каплям к раствору 1,57 мл (18 ммоль) морфолина в 5 мл ТГФ при 0°C. Смесью перемешивают еще в течение 30 минут при 0°C. Смесью разбавляют раствором бикарбоната натрия и затем органический слой отделяют и сушат. Растворитель удаляют в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола с получением 0,37 г белого твердого вещества:

масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 535,9 и 538,0.

Пример 219

8-метокси-4-гидрокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрил

Смесь 12,6 г (75 ммоль) 2-метокси-4-нитроанилина и 12,7 г (75 ммоль) этил(этоксиметил)енилцианоацетата нагревают в 100 мл Dowther при 120°C в течение ночи и 180°C в течение 20 часов. К этой смеси добавляют 300 мл Dowther. Раствор перемешивают и нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере азота в течение 12 часов с периодической отгонкой удаляемого этанола. Смесь охлаждают до комнатной температуры и твердое вещество собирают и промывают гексаном. Неочищенное твердое вещество обрабатывают кипящим этанолом и затем фильтруют с получением 12 г коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 245,8.

Пример 220

4-хлор-8-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрил

Смесь 4 г (16 ммоль) 8-метокси-4-гидрокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 6,66 г (32 ммоль) пентахлорида фосфора и 15 мл оксихлорида фосфора нагревают при температуре дефлегмации в течение 2,5 часов. Смесь разбавляют гексаном и твердое вещество собирают. Твердое вещество растворяют в 500 мл этилацетата и промывают холодным разбавленным раствором гидроксида натрия. Раствор сушат над сульфатом магния и фильтруют через подушку силикагеля. Растворитель удаляют с получением

2,05 г рыжевато-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 263,7.

Пример 221

6-нитро-4-(3-бромфениламино)-8-метоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 1,9 г (7,6 ммоль) 4-хлор-8-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 0,86 мл (8,3 ммоль) 3-броманилина в 95 мл этанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере азота в течение 5 часов. Реакционную смесь выливают в разбавленный раствор бикарбоната натрия. Этанол удаляют под вакуумом. Смесь разбавляют этилацетатом и органический слой отделяют и сушат над хлоридом натрия. Раствор концентрируют и твердое вещество собирают и затем промывают гексаном. При высушивании получают 2,3 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 398,8 и 400,8.

Пример 222

6-амино-4-(3-бромфениламино)-8-метоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 2,15 г (5 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-8-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 1,95 г (37,5 ммоль) хлорида аммония и 1,26 г (22,5 ммоль) железа перемешивают, нагревают при температуре дефлегмации в 40 мл воды и 40 мл метанола в течение 3 часов. Смесь разбавляют 500 мл горячего этилацетата и горячую смесь фильтруют. Фильтрат промывают насыщенным рас-

твором хлорида натрия и затем органический слой сушат над сульфатом натрия. Раствор концентрируют и собирают 0,43 темно-желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 368,9 и 370,9.

Пример 223

[4-(3-бромфениламино)-3-циано-8-метоксихинолин-6-ил] амид
4-бромбут-2-еновой кислоты

К смеси 1,05 г (2,8 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-8-метокси-6-амино-3-хиолинкарбонитрила и 3,9 мл (22,4 ммоль) основания Хунига в 50 мл сухого ТГФ при 0°C при перемешивании добавляют по каплям раствор ТГФ, содержащий 4,11 г (22,4 ммоль) 4-бромкротонилхлорида. Смесь перемешивают еще в течение 1 часа при 0°C. 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия добавляют к реакционной смеси, затем ее экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата сушат над сульфатом натрия и затем осушитель отфильтровывают. Этот раствор используют без дополнительной характеристики.

Пример 224

[4-(3-бромфениламино)-3-циано-8-метоксихинолин-6-ил] амид
4-диметиламинобут-2-еновой кислоты

Одну треть раствора из примера 26 добавляют по каплям к раствору 7 мл (14 ммоль) диметиламина (2,0 М в ТГФ) при 0°C. Смесь перемешивают еще в течение 30 минут при 0°C. Смесь разбавляют раствором бикарбоната натрия и затем органический

слой отделяют и сушат. Растворитель удаляют в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола с получением 0,22 г твердого вещества цвета олова: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 480,0 и 482,0.

Пример 225

[4-(3-бромфениламино)-3-циано-8-метоксихинолин-6-ил] амид
4-диэтиламинобут-2-еновой кислоты

Одну треть раствора из примера 26 добавляют по каплям к раствору 1,4 мл (14 ммоль) диэтиламина в 5 мл ТГФ при 0°C. Смесь перемешивают еще в течение 30 минут при 0°C. Смесь разбавляют раствором бикарбоната натрия и затем органический слой отделяют и сушат. Растворитель удаляют в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола с получением 95 мг твердого вещества цвета олова: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 509,9 и 511,0.

Пример 226

[4-(3-бромфениламино)-3-циано-8-метоксихинолин-6-ил] амид
4-морфолин-4-илбут-2-еновой кислоты

Одну треть раствора из примера 26 добавляют по каплям к раствору 1,2 мл (14 ммоль) морфолина в 5 мл ТГФ при 0°C. Смесь перемешивают еще в течение 30 минут при 0°C. Смесь разбавляют раствором бикарбоната натрия и затем органический

слой отделяют и сушат. Растворитель удаляют в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола с получением 0,21 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 522,0 и 524,0.

Пример 227

[4-(3-бромфениламино)-3-циано-7-метоксихинолин-6-ил]амид
4-диметиламинобут-2-иновой кислоты

Изобутилхлорформиат 6,9 мл (5,4 ммоль) и N-метилморфолин 1,19 мл (10,8 ммоль) добавляют к охлажденному на льду раствору 1,37 г (10,8 ммоль) 4-диметиламино-2-бутиновой кислоты в 60 мл ТГФ. После перемешивания в течение 10 минут вводят раствор 1 г (2,7 ммоль) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-метокси-6-аминохинолин-3-карбонитрила в 10 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 0°C. Растворитель выпаривают и остаток перемешивают в разбавленном бикарбонате натрия. Затем раствор экстрагируют этилацетатом. Раствор этилацетата сушат и удаляют под вакуумом. Остаток хроматографируют с получением 0,18 г твердого вещества цвета олова: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 478,0 и 480,0.

Пример 228

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7-диметоксихинолин-
3-карбонитрил

Смесь 2,0 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 1,46 г 4-хлор-2-фторанилина, 0,925 г гидрохлорида пиридина и

125 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 1 часа. Смесь охлаждают и добавляют к 1000 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт собирают и промывают водой и сушат с получением 2,61 г 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 139-141°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 357,9.

Пример 229

4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 2,98 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 1,85 г 5-амино-о-крезола, 1,39 г гидрохлорида пиридина и 200 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 1 часа. Смесь охлаждают и добавляют к 1000 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 3,27 г 4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 222-224°C; масс-спектр (EI, m/e): M 335,1269.

Пример 230

4-гидрокси-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 4,82 г метил 3,4,5-триметоксиантранилата в 20 мл диметилацетата N,N-диметилформамида нагревают при температуре дефлегмации в течение 18 часов и концентрируют в вакууме. Не-

очищенный амидиновый продукт используют в следующей стадии без дополнительной очистки. К 25 мл тетрагидрофурана при -78°C добавляют 17,6 мл 2,5 М н-бутиллития в гексанах. Затем по каплям добавляют 2,35 мл ацетонитрила в 45 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивают при -78°C в течение 15 минут. Затем добавляют по каплям раствор неочищенного амидина в 30 мл тетрагидрофурана. Полученную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 минут и затем добавляют 5,7 мл уксусной кислоты. Смесь нагревают до комнатной температуры и добавляют 100 мл воды. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 4,14 г 4-гидрокси-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 280°C (разл.); масс-спектр (электрораспыление, м/е): М+Н 261,2.

Пример 231

4-хлор-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрил

Перемешиваемую смесь 1,30 г 4-гидрокси-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрила, 10 мл оксихлорида фосфора и 1 капли N,N-диметилформамида нагревают при температуре дефлегмации в течение 10 минут и упаривают для удаления летучего материала. Остаток перемешивают с 20 мл 5% метилового спирта в этилацетате. Продукт собирают и сушат с получением 1,12 г 4-хлор-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. $161-163^{\circ}\text{C}$; масс-спектр (EI, м/е): М 278,0452.

пример 232

4-(3-диметиламинофениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-

3-карбонитрил

Смесь 0,279 г 4-хлор-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрила, 0,23 г дигидрохлорида N,N-диметил-1,3-фенилендиамина, 0,2 мл пиридина и 15 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют 100 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,251 г 4-(3-диметиламинофениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 142-144°C; масс-спектр (EI, m/e): M 378,1685.

Пример 233

4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-

3-карбонитрил

Смесь 0,279 г 4-хлор-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрила, 0,148 г 5-амино-о-крезола и 10 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют 100 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,279 г 4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 200°C (разл.); масс-спектр (EI, m/e): M 365,1356.

пример 234

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,279 г 4-хлор-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрила, 0,177 г 4-хлор-2-фторанилина и 10 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 100 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат и концентрируют в вакууме. Полученное таким образом твердое вещество хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью гексаны-этилацетат 9:1 - 2:1. Растворитель удаляют из фракций продукта с получением 0,261 г 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества: т.пл. 166-168°C; масс-спектр (EI, m/e): M 387,0777.

Пример 235

Метиловый сложный эфир 2-(диметиламинометиленамино)-3,6-диметоксибензойной кислоты

Смесь 3,46 г 2-амино-3,6-диметоксибензойной кислоты (Manouchehr Azadi-Ardakani and Timothy W. Wallace, Tetrahedron, Vol. 44, No. 18, pp. 5939-5952, 1988) в 20 мл диметилацетата N,N-диметилформамида нагревают при температуре дефлегмации в течение 18 часов и концентрируют в вакууме. К остатку добавляют 180 мл этилацетата. Смесь фильтруют и к фильтрату добавляют 200 мл гексанов. Затем смесь концентриру-

ют до 100 мл. продукт собирают и сушат с получением 3,25 г метилового сложного эфира 2-(диметиламинометиленамино)-3,6-диметокси-бензойной кислоты в виде твердого вещества, т.пл. 81-83°C; масс-спектр (EI, m/e): M 266,1263.

Пример 236

4-гидрокси-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрил

К 12,5 мл тетрагидрофурана при -78°C добавляют 8,8 мл 2,5 М н-бутиллития в гексанах. Затем добавляют по каплям 1,18 мл ацетонитрила в 25 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивают при -78°C в течение 15 минут. Затем добавляют по каплям раствор метилового сложного эфира 2-(диметиламинометиленамино)-3,6-диметоксибензойной кислоты в 62 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивают при -78°C в течение 10 минут, затем нагревают до комнатной температуры в течение 15 минут. Добавляют уксусную кислоту (3 мл) с последующим добавлением 200 мл воды. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 1,57 г 4-гидрокси-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 300-305°C; масс-спектр (EI, m/e): M 230,0685.

Пример 237

4-хлор-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Перемешиваемую смесь 1,30 г 4-гидрокси-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрила, 10 мл оксихлорида фосфора и 2 капель N,N-диметилформамида нагревают при температуре дефлегмации в

течение 10 минут и упаривают для удаления летучего материала. Остаток перемешивают с 50 мл воды. Продукт собирают и сушат с получением 1,74 г 4-хлор-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 165-167°C; масс-спектр (EI, m/e): M 248,0346.

Пример 238

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,148 г 4-хлор-5,8-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,102 г 4-хлор-2-фторанилина и 5 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 50 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт собирают, промывают водой, сушат и промывают 10 мл смеси гексаны-этилацетат (4:1) с получением 0,168 г 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 197-199°C; масс-спектр (EI, m/e): M 329,7609.

Пример 239

4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,148 г 4-хлор-5,8-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,087 г 5-амино-о-крезола и 5 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 50 мл воды. К этой

смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт собирают, промывают водой, сушат и промывают 10 мл смеси гексаны-этилацетат (4:1) с получением 0,168 г 4-(3-гидрокси-4-метил-фениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 240-242°C; масс-спектр (EI, m/e): M 335,1260.

Пример 240

4-(3-бромфениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,148 г 4-хлор-5,8-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,12 г м-броманилина и 5 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 50 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт собирают, промывают водой, сушат и промывают 10 мл смеси гексаны-этилацетат (4:1) с получением 0,213 г 4-(3-бромфениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 72-74°C; масс-спектр (EI, m/e): M 383,0265.

Пример 241

4-(3-бромфениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,167 г 4-хлор-6,7,8-триметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,12 г м-броманилина и 5 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 30 ми-

нут. Смесь охлаждают и добавляют к 50 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт собирают, промывают водой, сушат и промывают 10 мл смеси гексаны-этилацетат (4:1) с получением 0,212 г 4-(3-бромфениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 211-213°C; масс-спектр (EI, m/e): M 413,0377.

Пример 242

4-(3-диметиламинофениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,148 г 4-хлор-5,8-диметокси-3-хиолинкарбонитрила, 0,146 г дигидрохлорида N,N-диметил-1,3-фенилендиамин, 0,2 мл пиридина и 5 мл этоксиэтанола перевешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Затем смесь распределяют между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушат и концентрируют в вакууме. Полученный таким образом остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя этилацетатом. Растворитель удаляют из фракций продукта с получением 0,160 г 4-(3-диметиламинофениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 103-105°C; масс-спектр (EI, m/e): M 348,1588.

Пример 243

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,233 г 4-хлор-5,8-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,22 г метилкарбоната 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилина и 15 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 100 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт собирают, промывают водой и сушат.

Полученные таким образом твердые вещества растворяют в смеси 30 мл метилового спирта и 20 мл ацетона. К этой смеси добавляют 1,5 мл 28-30% раствора гидроксида аммония. Смесь нагревают до 50°C в течение 30 минут и концентрируют. Продукт собирают, промывают этилацетатом и сушат с получением 0,237 г 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-5,8-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 240°C (разл.); масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 373,9.

Пример 244

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,279 г 4-хлор-6,7,8-триметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,22 г метилкарбоната 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилина и 15 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 100 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат на-

трия до pH 9. Продукт собирают, промывают водой и сушат.

Полученные таким образом твердые вещества растворяют в смеси 30 мл метилового спирта и 20 мл ацетона. К этой смеси добавляют 1,5 мл 28-30% раствора гидроксида аммония. Смесь нагревают до 50°C в течение 30 минут и концентрируют. Продукт собирают, промывают этилацетатом и сушат с получением 0,162 г 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-6,7,8-триметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 223-225°C; масс-спектр (EI, m/e): M 403,0731.

Пример 245

4-(3-гидрокси-2-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,249 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,123 г 3-амино-о-крезола, 20 мг гидрохлорида пиридина и 10 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 40 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия и концентрированную хлористоводородную кислоту для доведения pH до 7. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,174 г 4-(3-гидрокси-2-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 255-257°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 335,9.

Пример 246

4-(2-гидрокси-6-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,249 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила, 0,123 г 2-амино-о-крезола, 20 мг гидрохлорида пиридина и 10 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 40 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия и концентрированную хлористоводородную кислоту для доведения pH до 7. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,216 г 4-(2-гидрокси-6-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 245-247°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 336,1363.

Пример 247

3-(3-циано-6,7-диметоксихинолин-4-иламино)бензамид

Смесь 0,249 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила, 0,136 г 3-аминобензамида, 20 мг гидрохлорида пиридина и 10 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 40 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия и концентрированную хлористоводородную кислоту для доведения pH до 7. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,321 г 3-(3-циано-6,7-диметоксихинолин-4-иламино)бензамида в виде твердого вещества, т.пл. 253-255°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M 349,1301.

Пример 248

4-(3-бром-4-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-

3-карбонитрил

Смесь 0,249 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,186 г 3-бром-4-метиланилина, 20 мг гидрохлорида пиридина и 10 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 40 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия и концентрированную хлористоводородную кислоту для доведения pH до 7. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,286 г 4-(3-бром-4-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 292-294°C; масс-спектр (EI, m/e): M 397, 0446.

Пример 249

4-(3-хлор-4-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-

3-карбонитрил

Смесь 0,249 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,144 г 4-амино-2-хлорфенола, 20 мг гидрохлорида пиридина и 10 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 40 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия и концентрированную хлористоводородную кислоту для доведения pH до 7. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,256 г 4-(3-хлор-4-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл.

230-232°C; масс-спектр (EI, m/e): M 355,0/19.

Пример 250

6,7-диметокси-4-(2-метилсульфанилфениламино)хиолин-3-карбонитрил

Смесь 0,249 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила, 0,139 г 2-(метилмеркапто)анилина, 20 мг гидрохлорида пиридина и 10 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 40 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия и концентрированную хлористоводородную кислоту для доведения pH до 1. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,184 г 6,7-диметокси-4-(2-метилсульфанилфениламино)хиолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 245-247°C; масс-спектр (EI, m/e): M 351,1051.

Пример 251

Метил 2-(диметиламинометиленамино)-4,5-диэтоксibenзоат

К перемешиваемому раствору 2-амино-4,5-диэтоксibenзоата (4,79 г, 20 ммоль) в 20 мл ДМФ при 0°C добавляют оксихлорид фосфора (2,24 мл, 24 ммоль) в течение 15 минут. Смесь нагревают до 55°C и перемешивают в течение 45 минут. Полученный раствор разбавляют метиленхлоридом, охлаждают до 0°C и обрабатывают 80 мл предварительно охлажденного 1 N гидроксида натрия в течение 5 минут. Органический слой отделяют и промывают при 0°C водой. Раствор сушат и концентрируют с получе-

нием масла янтарного цвета; ЯМР(CDCl₃) δ 3,00 (с, Me₂N).

Пример 252

1,4-дигидрохинслин-6,7-диэтокси-4-оксо-3-карбонитрил

К перемешиваемому раствору н-бутиллития (17,6 мл 2,5 М в гексане, 44 ммоль) в 25 мл ТГФ при -78°C добавляют раствор ацетонитрила (2,35 мл, 45 ммоль) в 44 мл тетрагидрофурана в течение 10 минут. После перемешивания при -78°C в течение 15 минут смесь обрабатывают раствором этил 2-(диметиламино-метиленамино)-4,5-диэтоксибензоата (5,83 г, 19,8 ммоль) в 30 мл ТГФ в течение 30 минут. Спустя 30 минут, при -78°C смесь обрабатывают 5,7 мл (100 ммоль) уксусной кислоты и упаривают досуха. Остаток перемешивают в воде и полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат с получением 4,01 г твердого вещества нестандартного белого цвета; ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,58 (с, 2-H).

Пример 253

4-хлор-6,7-диэтокси-3-хинолинкарбонитрил

По примеру 115, обработка 1,4-дигидрохинолин-6,7-диэтокси-4-оксо-3-карбонитрила оксихлоридом фосфора дает указанное в заголовке соединение в виде розового твердого вещества, т.пл. 170-175°C.

пример 254

4-[3-хлор-4-(фенилтио)фениламино]-6,7-диэтокси-

3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 105 взаимодействие 4-хлор-3,7-диэтокси-3-хинолинкарбонитрила с 3-хлор-4-(фенилтио)анилином дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 88-94°C.

Пример 255

4-[3-хлор-4-(фенилтио)фениламино]-6,7-диметокси-

3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 105 взаимодействие 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила с 3-хлор-4-(фенилтио)анилином дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 124-130°C.

Пример 256

4-(3-хлор-4-фторфениламино)-6,7-диэтокси-

3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 105 взаимодействие 4-хлор-6,7-диэтокси-3-хинолинкарбонитрила с 3-хлор-4-фторанилином дает указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. 194-198°C.

пример 257

4-(3-ацетилфениламино)-6,7-дизтокси-

3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 105 взаимодействие 4-хлор-6,7-дизтокси-3-хинолинкарбонитрила с 3-аминоацетофеноном дает указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. 191-194°C.

Пример 258

4-(N-метилфениламино)-6,7-дизтокси-

3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 105 взаимодействие 4-хлор-6,7-дизтокси-3-хинолинкарбонитрила с N-метиланилином дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 153-155°C.

Пример 259

4-(фениламино)-6,7-дизтокси-3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 105 взаимодействие 4-хлор-6,7-дизтокси-3-хинолинкарбонитрила с анилином дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 168-170°C.

Пример 260

4-(4-фторфениламино)-6,7-диэтокси-

3-хиолинкарбонитрил

По методике примера 105 взаимодействие 4-хлор-6,7-диэтокси-3-хиолинкарбонитрила с 4-фторанилином дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 177-181°C.

Пример 261

4-(4-фтор-2-метилфениламино)-6,7-диэтокси-

3-хиолинкарбонитрил

По методике примера 105 взаимодействие 4-хлор-6,7-диэтокси-3-хиолинкарбонитрила с 4-фтор-3-метиланилином дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 105-108°C.

Пример 262

4-(3-хлорфениламино)-6,7-диэтокси-

3-хиолинкарбонитрил

По методике примера 105 взаимодействие 4-хлор-6,7-диэтокси-3-хиолинкарбонитрила с 3-хлоранилином дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 188-190°C.

Пример 263

4-(3-фторфениламино)-6,7-диэтокси-

3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 105 взаимодействие 4-хлор-6,7-диэтокси-3-хинолинкарбонитрила с 3-фторанилином дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 192-195°C.

Пример 264

4-(3-аминофениламино)-6,7-диметокси-

3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила (3,73 г, 15 ммоль), 1,3-диаминобензола (4,86 г, 45 ммоль), пиридина (1,21 мл, 15 ммоль) и 45 мл этоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в течение 30 минут, охлаждают и перемешивают с водным раствором бикарбоната натрия. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат. Перекристаллизация из этанола дает коричневое твердое вещество, т.пл. 222-228°C.

Пример 265

4-(3-ацетаминофениламино)-6,7-диметокси-

3-хинолинкарбонитрил

К перемешиваемому раствору 4-(3-аминофениламино)-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила (0,96 г, 3,0 ммоль) в 9,0 мл уксусной кислоты при 25°C добавляют 0,85 мл (9,0 ммоль) ук-

сусного ангидрида. Спустя 2 часа, раствор упаривают досуха и остаток перемешивают с метанолом. Этот раствор упаривают и остаток перекристаллизовывают из этанола с получением 0,50 г твердого вещества янтарного цвета, т.пл. 147-150°C.

Пример 266

4-[3-(2-бутиноиламино)фениламино)]-6,7-диметокси-
3-хинолинкарбонитрил

Изобутилхлорформиат (0,26 мл, 2,0 ммоль) и N-метилморфолин (0,22 мл, 2,0 ммоль) добавляют к охлажденному на льду раствору 2-бутиновой кислоты (0,21 г, 2,5 ммоль) в 85 мл ТГФ. Спустя 10 минут, добавляют суспензию 4-(3-аминофениламино)-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила (0,32 г 1,0 ммоль) в 6,5 мл ТГФ и полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 16 часов и разбавляют водой. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из метанола с получением 0,12 г твердого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. 193-196°C.

Пример 267

4-[3-(гидроксиметил)фениламино)]-6,7-диметокси-
3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила (7,46 г, 30 ммоль), 3-аминобензилового спирта (7,39 г, 60 ммоль), пиридина (2,43 мл, 30 ммоль) и 90 мл этоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в течение

30 минут, охлаждают и перемешивают с водным раствором бикарбоната натрия. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат. Перекристаллизация из метанола дает коричневое твердое вещество, т.пл. 250-255°C.

Пример 268

4-[3-(хлорметил)фениламино]-6,7-диметокси- 3-хиолинкарбонитрил

К 14 мл ДМФ добавляют трихлорид фосфора (0,70 мл, 8,0 ммоль) при перемешивании при 25-30°C. Спустя 60 минут, смесь охлаждают до 0°C и добавляют суспензию 4-[3-(гидроксиметил)фениламино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила (1,34 г, 4,0 ммоль) в 6 мл ДМФ. Смесь нагревают до 25°C, промывают в течение 15 минут, повторно охлаждают на бане со льдом и распределяют между метиленхлоридом и водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют с получением 1,15 г твердого вещества янтарного цвета; ЯМР (CDCl₃) δ 4,79 (с, CH₂Cl).

Пример 269

4-[3-(ацетилтиометил)фениламино]-6,7-диметокси- 3-хиолинкарбонитрил

К перемешиваемому раствору 4-[3-(хлорметил)фениламино]-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила (0,97 г, 2,7 ммоль) в 5,4 мл ДМФ добавляют тиацетат калия (0,93 г, 8,1 ммоль) при 25°C. Спустя 30 минут, смесь распределяют между метилен-

хлоридом и водой. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток перекристаллизовывают из этилацетата с получением 0,43 г желтого твердого вещества, т.пл. 172-177°C.

Пример 270

4-[3-(тиометил)фениламино]-6,7-диметокси-

3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-[3-(ацетилтиометил)фениламино]-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила (1,23 г, 3,13 ммоль), 12,5 мл концентрированного гидроксида аммония, 63 мл этанола и 32 мл ДМФ нагревают при 85°C в течение 2,5 часов и затем концентрируют досуха. Остаток распределяют между метиленхлоридом и водой. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток подвергают хроматографии на силикагеле смеси метиленхлорид-этилацетат-метанол с получением твердого вещества нестандартного белого цвета; масс-спектр (электро-распыление, m/e): M+N 352,1.

Пример 271

Метилловый сложный эфир 2-(диметиламинометиленамино)-

3-метоксибензойной кислоты

Реакционную смесь 5,0 г (29,9 ммоль) 2-амино-3-метоксибензойной кислоты в 25,0 мл ДМФ-ДМА нагревают при 100-105°C в течение 2,5 часов и затем растворитель удаляют с получением красно-фиолетового вязкого масла. После стояния в холодильнике масло отверждается с образованием 5,8 г продукта в виде

красно-фиолетового твердого вещества с выходом 82,8%, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 236,9.

Пример 272

1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонитрил

К 35,0 мл ТГФ добавляют 26,6 мл (66,4 ммоль) раствора n-BuLi в течение 5 минут при -78°C. К перемешиваемому раствору добавляют раствор 3,55 мл (67,9 ммоль) CH₃CN в 65 мл ТГФ в течение 10 минут, при которых раствор становится белой суспензией, и затем перемешивание продолжают в течение 15 минут при -78°C. К этой суспензии добавляют раствор 5,8 г (24,5 ммоль) метилового сложного эфира 2-(диметиламинометиленамино)-3-метоксибензойной кислоты в 45 мл ТГФ в течение 30 минут и затем перемешивание продолжают 30 минут при -78°C, причем в это время смесь постепенно становится прозрачной. Раствор гасят 8,5 мл НОАс. Полученную густую суспензию перемешивают и нагревают до комнатной температуры. После выпаривания большей части растворителя остаток разбавляют холодной водой. Отделенное твердое вещество собирают фильтрованием и промывают водой. После высушивания в вакууме получают 3,8 г продукта в виде твердого вещества нестандартного белого цвета с выходом 77,6%, т.пл. 270°C (разл.), масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 201,1.

Пример 273

4-хлор-8-метокси-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 3,8 г (19 ммоль) 1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбонитрила и 40 мл оксихлорида фосфора и 5 капель ДМФ нагревают при температуре дефлегмации в течение 0,5 ч. Смесь упаривают досуха и разбавляют гексанами. Твердое вещество собирают и смешивают с холодным разбавленным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют несколько раз этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и фильтруют через подушку силикагеля. Удаление растворителя дает 3,8 г 4-хлор-8-метокси-3-хинолинкарбонитрила в виде твердого вещества нестандартного белого цвета с выходом 91%, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 219,1.

Пример 274

4-[(3-бромфенил)амино]-8-метокси-

3-хинолинкарбонитрил

Раствор 328,0 мг (1,5 ммоль) 4-хлор-8-метокси-3-хинолинкарбонитрила, 309,7 мг (1,8 ммоль) 3-броманилина и 173,3 мг (1,5 ммоль) гидрохлорида пиридина в 15 мл 2-этоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в течение 0,5 часа. Растворитель удаляют и остаток разбавляют водой с последующей нейтрализацией до pH 7 разбавленным раствором карбоната натрия. Осадок собирают и промывают эфиром и сушат в вакууме с получением 476,1 мг (89,6%) продукта в виде желтого твердого вещества, т.пл. 210-212°C; масс-спектр (электрораспыление,

m/e): M+N 353,8, 355,8.

Пример 275

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-8-метоксихинолин-

3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 274, реакционную смесь 328,0 мг (1,5 ммоль) 4-хлор-8-метокси-3-хинолин-карбонитрила, 173,3 мг (1,5 ммоль) гидрохлорида пиридина и 240,0 мг (1,7 ммоль) 2-фтор-4-хлоранилина в 15 мл 2-этоксиэтанола нагревают при 100°C в течение 2 часов. После обработки получают 431,3 мг (87,9%) продукта в виде твердого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. 127°C (разл.), масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 327,8, 329,9.

Пример 276

4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-8-метоксихинолин-

3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 274, реакционную смесь 328,0 мг (1,5 ммоль) 4-хлор-8-метокси-3-хинолин-карбонитрила, 173,3 мг (1,5 ммоль) гидрохлорида пиридина и 203,2 мг (1,7 ммоль) 3-гидрокси-4-метиланилина в 15 мл 2-этоксиэтанола нагревают при 100°C в течение 1,5 часов. После обработки получают 407,7 мг (89,4%) продукта в виде желтого твердого вещества, т.пл. 148-150°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 306,9.

Пример 277

4-(3-диметиламинофениламино)-8-метоксихинолин-

3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 274, реакционную смесь 250,0 мг (1,1 ммоль) 4-хлор-8-метокси-3-хинолин-карбонитрила, 273,3 мг (3,0 ммоль) пиридина и 261,4 мг (1,25 ммоль) гидрохлорида 3-диметиламиноанилина в 10 мл 2-этоксизэтанола нагревают при 100°C в течение 1,5 часов. После обработки получают 294,8 мг (73,4%) продукта в виде темного зеленовато-желтого твердого вещества, т.пл. 222-225°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 319,0.

Пример 278

4-(4-бром-3-гидроксифениламино)-8-метоксихинолин-

3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 274, реакционную смесь 250,0 мг (1,1 ммоль) 4-хлор-8-метокси-3-хинолин-карбонитрила, 131,7 мг (1,1 ммоль) гидрохлорида пиридина и 286,7 мг (1,3 ммоль) 4-бром-3-гидроксианилина в 10 мл 2-этоксизэтанола нагревают при 100°C в течение 1,5 часов. После обработки получают 374,1 мг (88,6%) продукта в виде розового твердого вещества, т.пл. 146°C (разл.), масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 369,9.

Пример 279

4-(3-гидрокси-4-метоксифениламино)-8-метоксихиолин-

3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 274, реакционную смесь 200,0 мг (0,92 ммоль) 4-хлор-8-метокси-3-хиолин-карбонитрила, 105,7 мг (0,92 ммоль) гидрохлорида пиридина и 140,6 мг (1,0 ммоль) 5-амино-2-метоксифенола в 10 мл 2-этоксизетанола нагревают при 100°C в течение 2 часов. После обработки получают 261,6 мг (89,0%) продукта в виде темно-желтого твердого вещества, т.пл. 138-140°C (разл.), масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 321,9.

Пример 280

8-метокси-4-(2,4,6-трифторфениламино)хиолин-

3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 274, реакционную смесь 200,0 мг (0,92 ммоль) 4-хлор-8-метокси-3-хиолин-карбонитрила, 105,7 мг (0,92 ммоль) гидрохлорида пиридина и 148,6 мг (1,0 ммоль) 2,4,6-трифторанилина в 10 мл 2-этоксизетанола нагревают при 100°C в течение 2 часов. После обработки получают 112,6 мг (37,4%) продукта в виде желтого твердого вещества, т.пл. 297°C (разл.), масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 330,0.

Пример 281

4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-7-метоксихинслин-

3-карбонитрил

К суспензии 200 мг (0,91 ммоль) 4-хлор-7-метокси-3-хинолинкарбонитрила и 135,5 мг (1,10 ммоль) 5-амино-о-крезола в 10 мл 2-этоксиэтанола добавляют 105,6 мг (0,91 ммоль) гидрохлорида пиридина. Полученную реакционную смесь нагревают при температуре дефлегмации в течение 1 часа и затем растворитель удаляют с получением остатка. К остатку добавляют приблизительно 30 мл воды и нейтрализуют до pH 7-8 добавлением разбавленного раствора карбоната натрия. Осадок собирают фильтрованием и промывают водой и эфиром. После высушивания в вакууме получают 277 мг (99%) продукта в виде желтого твердого вещества, т.пл. >250°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): m+n 305,9.

Пример 282

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-метоксихинслин-

3-карбонитрил

Используют способ примера 281 и 218,6 мг (1,0 ммоль) 4-хлор-7-метокси-3-хинолинкарбонитрила, 263,5 мг (1,2 ммоль) анилина и 115,6 мг (1,0 ммоль) гидрохлорида пиридина в 10 мл 2-этоксиэтанола. Это дает остаток в виде красного масла. К этому остатку добавляют 10 мл метанола и 1 мл NH₄OH (28-30%). Полученную смесь нагревают при 50°C в течение 30 минут и затем растворитель удаляют с получением остатка. К этому остат-

ку добавляют воду. Отделенное твердое вещество собирают фильтрованием и промывают водой и смесью эфир/этилацетат (1:1). После высушивания в вакууме получают 142,1 мг (41,4%) продукта в виде коричневого твердого вещества, т.пл. 240°C (разл.); масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 343,9, 345,8.

Пример 283

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил

Используют способ примера 281 и 218,6 мг (1,0 ммоль) 4-хлор-6-метокси-3-хинолинкарбонитрила, 174,7 мг (1,2 ммоль) 4-хлор-2-фторанилина и 115,6 мг (1,0 ммоль) гидрохлорида пиридина в 10 мл 2-этоксиэтанола. Это дает 319,8 мг продукта в виде желтого твердого вещества, т.пл. >250°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 325,9, 327,9.

Пример 284

4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил

К суспензии 218,6 мг (1,0 ммоль) 4-хлор-6-метокси-3-хинолинкарбонитрила и 147,8 мг (1,20 ммоль) 5-амино-о-крезола в 10 мл 2-этоксиэтанола добавляют 115,6 мг (1,0 ммоль) гидрохлорида пиридина. Полученную реакционную смесь нагревают при температуре дефлегмации в течение 1 часа и затем растворитель удаляют с получением остатка. К остатку добавляют приблизи-

тельно 30 мл воды и нейтрализуют до pH 7-8 добавлением разбавленного раствора карбоната натрия. Осадок собирают фильтрованием и промывают водой и эфиром. После высушивания в вакууме получают 278,3 мг (91%) продукта в виде желтого твердого вещества, т.пл. >250°C (разл.), масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 305,9.

Пример 285

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил

Используют способ примера 282 и 218 мг (1,0 ммоль) 4-хлор-6-метокси-3-хинолинкарбонитрила и 263,5 мг (1,2 ммоль) анилина (cat 800906) в 10 мл 2-этоксиэтанола с добавлением 115,6 мг (1,0 ммоль) гидрохлорида пиридина. Это дает остаток в виде темного масла. К остатку добавляют 10 мл метанола и 1 мл NH₄OH (28-30%). Полученную смесь нагревают при 50°C в течение 30 минут и затем растворитель удаляют и остаток растирают с водой и эфиром на бане со льдом. Отделенное твердое вещество отфильтровывают и промывают водой и эфиром. После высушивания в вакууме получают 83,2 мг (24,2%) продукта в виде светло-коричневого твердого вещества, т.пл. 228-230°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 343,8, 345,8.

Пример 286

4-(3,5-дихлор-4-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-
3-карбонитрил

Реакционную смесь 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 213,6 мг (1,2 ммоль) 4-амино-2,6-дихлорфенола и 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина в 10 мл 2-этоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂ в течение 1 часа. После удаления растворителя остаток разбавляют водой и нейтрализуют до pH 7-8 разбавленным раствором карбоната натрия. Осадок фильтруют и промывают водой и смесью эфир/этилацетат (1:1). После высушивания в вакууме это дает 346,7 мг (88,8%) продукта в виде желтого твердого вещества, т.пл. >250°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 389,8, 391,8.

Пример 287

4-(2-гидрокси-4-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-
3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в 13 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 147,8 мг (1,2 ммоль) 6-амино-м-крезола с образованием 287,5 мг (85,8%) продукта в виде светло-коричневого твердого вещества, т.пл. >250°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 335,9.

Пример 288

4-(4-гидрокси-3,5-диметилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в 10 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 164,6 мг (1,2 ммоль) 4-амино-2,5-диметилфенола с образованием 232,9 мг (66,7%) продукта в виде светло-коричневого твердого вещества, т.пл. 234-236°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 349,9.

Пример 289

4-(3-циано-6,7-диметоксихинолин-4-иламино)бензамид

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в 10 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 163,4 мг (1,2 ммоль) 4-аминобензамида с образованием 255,7 мг (73,4%) продукта в виде светло-желтого твердого вещества, т.пл. >250°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 348,9.

Пример 290

4-(5-хлор-2-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в 15 мл

2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 172,3 мг (1,2 ммоль) 2-амино-хлорфенола с образованием 326,4 мг (91,9%) продукта в виде желтого твердого вещества, т.пл. >250°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 355,8.

Пример 291

4-(3,5-дибром-4-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила в 15 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 320,3 мг (1,2 ммоль) 4-амино-2,6-дибромфенола с образованием 427,1 мг (89,2%) продукта в виде серого твердого вещества, т.пл. >250°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 479,7, 481,6.

Пример 292

4-(4-гидрокси-2-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила в 15 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 147,8 мг (1,2 ммоль) 4-амино-м-крезола с образованием 304,6 мг (90,9%) продукта в виде оранжево-розового твердого вещества, т.пл.

>250°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 335,9.

Пример 293

6,7-диметокси-4-(пиридин-3-иламино)хиолин-
3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила в 15 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 112,9 мг (1,2 ммоль) 3-аминопиридина с образованием 60,6 мг (19,8%) продукта в виде оранжевого твердого вещества, т.пл. 231-233°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 306,8.

Пример 294

6,7-диметокси-4-(3-метилсульфанилфениламино)хиолин-
3-карбонитрил

Используют процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила в 15 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 167,1 мг (1,2 ммоль) 3-(метилтио)анилина с образованием 134,1 мг (38,2%) продукта в виде твердого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. >250°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 351,9.

Пример 295

4-(2-гидрокси-5-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в 15 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 147,8 мг (1,2 ммоль) 2-амино-п-крезола с образованием 315,0 мг (94,0%) продукта в виде желтого твердого вещества, т.пл. 198-200°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 335,8.

Пример 296

4-(2-хлор-4-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Используют процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в 15 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 270,1 мг (1,5 ммоль) 4-амино-3-хлорфенола с образованием 299,2 мг (84,3%) продукта в виде светло-коричневого твердого вещества, т.пл. >250°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 355,8, 357,8.

Пример 297

2-(3-циано-6,7-диметоксихинолин-4-ил) бензамид

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в 12 мл

2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 177,0 мг (1,3 ммоль) антраниламида с образованием 292,4 мг (84,0%) продукта в виде темножелтого твердого вещества, т.пл. 238-240,5°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 348,9.

Пример 298

6,7-диметокси-4-(4-метилсульфанилфениламино)хинолин-3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила в 12 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 181,0 мг (1,3 ммоль) 4-(метилмеркапто)анилина с образованием 334,1 мг (95,2%) продукта в виде желтого твердого вещества, т.пл. 235-237°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 351,9, 352,9, 353,8, 354,9.

Пример 299

4-[4-(2-гидроксиэтил)фениламино]-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила в 12 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 178,3 мг (1,3 ммоль) 4-аминофенетиловым спиртом с образованием 327,8 мг

(93,9%) продукта в виде твердого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. 208-210°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 349,9.

Пример 300

4-(2,4-дигидроксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-
3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в 12 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 210,0 мг (1,3 ммоль) 4-аминорезорцина с образованием 330,4 мг (98,0%) продукта в виде темно-красного твердого вещества, т.пл. >250°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 337,9.

Пример 301

4-[2-(2-гидроксиэтил)фениламино]-6,7-диметоксихинолин-
3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 286, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в 12 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 178,3 мг (1,3 ммоль) 2-аминофенетилового спирта с образованием 218,4 мг (64,4%) продукта в виде розового твердого вещества, т.пл. 159-162°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 349,9.

Пример 302

4-(3-бромфениламино)-6,7-дигидрокси-

3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-(3-бромфениламино)-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила (15,4 г, 40 ммоль) и 100 г гидрохлорида пиридина нагревают при 210°C в течение 20 минут, охлаждают до 0°C, обрабатывают 100 мл концентрированного гидроксида аммония и концентрируют досуха. Остаток перемешивают с 1 л воды и полученное твердое вещество янтарного цвета отфильтровывают, промывают водой и сушат; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 356,1, 358,1.

Пример 303

4-(3-бромфениламино)-6,7-ди-n-пропокси-

3-хинолинкарбонитрил

К перемешиваемой смеси 4-(3-бромфениламино)-6,7-дигидрокси-3-хинолинкарбонитрила (1,07 г, 3,0 ммоль) карбоната калия (1,66 г, 12,0 ммоль) и 12 мл ДМФ при 0°C добавляют 1-йодпропан (1,17 мл, 12,0 ммоль). Смесь нагревают до 25°C, перемешивают в течение 6 часов и затем распределяют при 0°C между этилацетатом и водой, содержащей HCl, для получения pH ~8. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток подвергают хроматографии на силикагеле смесью метиленхлорид-этилацетат-уксусная кислота с получением аморфного твердого вещества; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 440,2, 442,2.

Пример 304

4-[(3-бромфенил)-N-ацетиламино]-6,7-дигидрокси- 3-хинолинкарбонитрил

Раствор 4-(3-бромфениламино)-6,7-дигидрокси-3-хиолин-карбонитрила (1,78 г, 5,0 ммоль), диметиламинопиридина (60 мг, 0,50 ммоль), 5,0 мл уксусного ангидрида и 10 мл пиридина перемешивают при температуре дефлегмации в течение 1,5 часа и концентрируют досуха. Остаток перемешивают с 50 мл метанола, 5 мл воды и бикарбонатом натрия (2,1 г, 25 ммоль) при 25°C в течение 16 часов и концентрируют досуха. Остаток перемешивают с водой, содержащей уксусную кислоту, для получения pH ~4-5 и полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат. Раствор полученного твердого вещества в ТГФ пропускают через подушку силикагеля; фильтрат концентрируют с получением рыжевато-коричневого твердого вещества; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 396,3, 398,3.

Пример 305

4-(3-бромфениламино)-6,7-ди-н-бутокси- 3-хинолинкарбонитрил

Перемешиваемую смесь 4-[(3-бромфенил)-N-ацетиламино]-6,7-дигидрокси-3-хиолинкарбонитрила (0,40 г, 1,0 ммоль), 1-бромбутана (0,41 г, 3,0 ммоль), карбоната калия (0,30 г, 2,2-ммоль) и 2,0 мл ДМФ перемешивают при 65-70°C в течение 5 часов, концентрируют досуха и распределяют между этилацетатом и водой, содержащей уксусную кислоту, для получения pH

~6. Органический слой промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток перемешивают с карбонатом калия (0,55 г, 4,0 ммоль) и 10 мл метанола при температуре дефлегмации в течение 60 минут и затем упаривают досуха. Остаток распределяют между метиленхлоридом и водой, насыщенной диоксидом углерода (рН ~8-9). Органический слой отделяют и промывают водой, сушат и концентрируют. Раствор остатка в смеси 60:30:1 гептан-этилацетат-уксусная кислота фильтруют через подушку силикагеля. Фильтрат упаривают с получением аморфного твердого вещества; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 467,9, 469,9.

Пример 306

4-хлор-7-метокси-3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 115, обработка 1,4-дигидрохинолин-7-метокси-4-оксс-3-карбонитрила оксихлоридом фосфора дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 219,2, 221,2.

Пример 307

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-7-метокси-

3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 274 взаимодействие 4-хлор-7-метокси-3-хинолинкарбонитрила с 4-хлор-2-фторанилином дает указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества янтарного цвета, т.пл. 208-210°C.

Пример 308

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-7-гидрокси-

3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 302 взаимодействие 4-(4-хлор-2-фторфенил-амино)-7-метокси-3-хинолинкарбонитрила с гидрохлоридом пиридина при 210°C дает указанное в заголовке соединение, т.пл. 295-305°C.

Пример 309

4-[(4-хлор-2-фторфениламино)-N-ацетиламино]-7-гидрокси-

3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 304 перацетилирование 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-7-гидрокси-3-хинолинкарбонитрила уксусным ангидридом в присутствии диметиламинопиридина с последующим де-О-ацетилированием с бикарбонатом натрия в водном метаноле дает указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества янтарного цвета, т.пл. 182-191°C.

Пример 310

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-7-этокси-

3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 305 алкилирование 4-[(4-хлор-2-фторфениламино)-N-ацетиламино]-7-гидрокси-3-хинолинкарбонитрила этилийодидом в присутствии смеси карбоната калия в ДМФ с последующим де-N-ацетилированием с карбонатом калия в водном метаноле дает указанное в заголовке соединение в виде белого

твёрдого вещества, т.пл. 221-224°C.

Пример 311

4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-бис(2-метоксиэтокси)-
3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 305, алкилирование 4-(3-бромфенил-амино)-6,7-дигидрокси-3-хинолинкарбонитрила 2-бромэтилметиловым эфиром в присутствии карбоната калия в ДМФ дает указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твёрдого вещества, т.пл. 135-138°C.

Пример 312

4-(4-гидрокси-2-метилфениламино)-6-метокси-7-
(3-морфолин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,3 г производного 4-хлор-6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрила, 0,12 г 4-амино-м-крезола, 0,1 г гидрохлорида пиридина и 4 мл 2-этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 1,5 часов. Смесь охлаждают и добавляют к смеси этилацетата и насыщенного раствора бикарбоната натрия, перемешивают в течение 15 минут. После разделения слоев органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат упаривают до получения темного масла. Масло очищают на силикагеле флэш-хроматографией с использованием градиента смеси метиленхлорид/метанол (95:5 - 90:10) с получением 0,23 г указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого

твёрдого вещества, т.пл. 120-126°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e) : M+N 449.

Пример 313

4-(3-бромфениламино)-6-метокси-7-

(3-морфолин-4-илпропокси) хинолин-3-карбонитрил

Используют способ примера 312 и 0,3 г 4-хлор-6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрила, 0,12 мл 3-броманилина, 0,1 г гидрохлорида пиридина и 4,0 мл 2-этоксиэтанола. Это дает масло, которое очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента смеси метиленхлорид/метанол (96:4 - 92:8) с получением 0,22 г указанного в заголовке соединения в виде твёрдого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. 115-118°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 499.

Пример 314

6-метокси-4-(2-метилсульфанилфениламино)-7-

(3-морфолин-4-илпропокси) хинолин-3-карбонитрил

Используют способ примера 312 и 0,3 г 4-хлор-6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрила, 0,14 мл 2-(метилмеркапто)анилина, 0,1 г гидрохлорида пиридина и 4,0 мл 2-этоксиэтанола. Это дает масло, которое очищают флэш-хроматографией на силикагеле [смесь метиленхлорид/метанол (96:4)] с получением 0,16 г указанного в заголовке соединения в виде твёрдого вещества нестандартного белого цвета,

т.пл. 179-180°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e):
M+N 465.

Пример 315

4-(4-гидрокси-3,5-диметилфениламино)-6-метокси-7-
(3-морфолин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрил

Используют способ примера 312 и 0,25 г 4-хлор-6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)хинолин-3-карбонитрила, 0,12 мл 4-амино-2,5-диметилфенола, 0,1 г гидрохлорида пиридина и 4,0 мл 2-этоксиэтанола. Это дает масло, которое очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента смеси метиленхлорид/метанол (96:4 - 92:8) с получением 0,20 г указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневой пены, т.пл. 122-125°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 481.

Пример 316

4-(2-аминофенилметиламино)-6,7-диэтокси-
3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 61, взаимодействие 4-хлор-6,7-диэтокси-3-хинолинкарбонитрила с 2-аминобензиламином дает указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества нестандартного белого цвета, т.пл. 173-177°C.

Пример 317

4-(3,4-дифторфенилметиламино)-6,7-диэтокси-
3-хиолинкарбонитрил

По методике примера 61, взаимодействие 4-хлор-6,7-диэтокси-3-хиолинкарбонитрила с 3,4-дифторбензиламином дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 167-169°C.

Пример 318

[4-(3-бромфениламино)хиназолин-6-ил]амид
4-метоксибут-2-еновой кислоты

К раствору 1 г (3,17 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила и 0,6 г диизопропилэтиламина в 21 мл тетрагидрофурана добавляют 0,47 г (3,5 ммоль) 4-метоксикротеноилхлорида при 0°C при перемешивании. Спустя 1,5 часа, при 0°C добавляют еще 0,15 г хлорангидрида. Смесь разбавляют 75 мл тетрагидрофурана и перемешивают со смесью насыщенного раствора соли и насыщенного бикарбоната натрия. 53 мл этилацетата добавляют и органический слой отделяют и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют и остаток очищают хроматографией на силикагеле. Перекристаллизация из 1-бутанола дает 1,25 г желтого порошка: масс-спектр (электро-распыление, m/e): M+H 415,0 и 415,9.

Пример 319

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,25 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила, 0,195 г 4-хлор-2-фтор-5-гидроксианилина, 0,116 г гидрохлорида пиридина и 3 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 1 часа. Смесь охлаждают и добавляют к 10 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,327 г 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидрокси-фениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, разл. >260°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 373,9.

Пример 320

7-бензилокси-4-гидрокси-6-метоксихинолин-3-карбонитрил

К перемешиваемому раствору 26,9 мл н-бутиллития (2,5 М в гексане) в 50 мл ТГФ при -78°C добавляют 3,51 мл ацетонитрила в 20 мл ТГФ в течение 10 минут. После перемешивания при -78°C в течение 30 минут смесь обрабатывают 10 г L17741-150 (B. Floyd) в 20 мл ТГФ в течение 5 минут. Спустя 15 минут при -78°C перемешиваемую смесь нагревают до 0°C еще в течение 30 минут. Затем ее обрабатывают 5 мл уксусной кислоты, нагревают до 25°C и перемешивают в течение 30 минут. Смесь упаривают досуха и разбавляют водным бикарбонатом на-

трия. Полученное твердое вещество нестандартного белого цвета фильтруют, промывают водой, этилацетатом и эфиром. После высушивания получают 4,5 г 7-бензилокси-4-гидрокси-6-метокси-хинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества нестандартного белого цвета, разл. >255°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 307.

Пример 321

7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихинолин-3-карбонитрил

К перемешиваемому раствору 1 г 7-бензилокси-4-гидрокси-6-метоксихинолин-3-карбонитрила в 10 мл метиленхлорида добавляют 5 мл оксалилхлорида (2 М в метиленхлориде) и 2 капли N,N-диметилформамида. Смесь нагревают при температуре дефлегмации в течение 20 минут и к ней медленно добавляют водный бикарбонат натрия до прекращения выделения пузырьков. После разделения слоев органический слой упаривают до небольшого объема, затем пропускают через пробку магнезола. Элюирование 50 мл метиленхлорида с последующим упариванием дает 0,6 г 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихинолин-3-карбонитрила в виде бледно-желтого твердого вещества, т.пл. 282-284°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 325.

Пример 322

7-бензилокси-4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,200 г 7-бензилокси-4-хлор-6-метоксихинолин-3-карбонитрила, 0,108 г 4-хлор-2-фторанилина, 0,071 г гидрохлорида пиридина и 3 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 1 часа. Смесь охлаждают и добавляют к 10 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,150 г гидрохлорида 7-бензилокси-4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6-метоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 241-243°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 433,9.

Пример 323

4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-ил)пропoxихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,35 г 4-хлор-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропoxи)-3-хинолинкарбонитрила, 0,188 г 4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламина, 0,112 г гидрохлорида пиридина и 4 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 1 часа. Смесь охлаждают и добавляют к 10 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия до pH 9. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,210 г 4-(4-хлор-2-фтор-5-гидроксифениламино)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-ил)пропoxихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл.

125-128°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 487,0.

Пример 324

4-(3-ацетилфениламино)-6,7-диметокси-

3-хинолинкарбонитрил

По методике примера 274, взаимодействие 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила с 3-аминоацетофеноном дает указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, т.пл. 204-206°C.

Пример 325

4-(3-бромфениламино)-6,7-диметоксиметил-

3-хлнолинкарбонитрил

По методике примера 305, обработка 4-(3-бромфениламино)-6,7-дигидрокси-3-хинолинкарбонитрила карбонатом калия и хлор-метилловым эфиром в диметилформамиде дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества: т.пл. = 113-116°C.

Пример 326

N-[4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]-

3-хлор-(E)-акриламид

и

Пример 327

N-[4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]-

3-хлор-(Z)-акриламид

К раствору 0,5 г (1,47 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила и 0,24 г (1,8 ммоль) диизопропилэтиламина в 3 мл тетрагидрофурана при 0°C при перемешивании добавляют 0,21 г (1,7 ммоль) 3-хлоракрилоилхлорида (цис/транс смесь) в 2 мл тетрагидрофурана. Спустя 40 минут, при 0°C смесь выливают в насыщенный раствор бикарбоната натрия и затем экстрагируют эфиром. Органический раствор сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют. Остаток хроматографируют на силикагеле с получением 0,16 г N-[4-(3-бромфениламино)-3-циансхинолин-6-ил]-3-хлор-(E)-акриламида: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 424,9, 427,0, и 0,12 г N-[4-(3-бромфениламино)-3-цланохинолин-6-ил]-3-хлор-(Z)-акриламида: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 425,0, 427,0.

Пример 328

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]- 4-морфолино-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,161 г, 1,18 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-морфолино-2-бутиновой кислоты (0,25 г, 1,48 ммоль) и N-метилморфолина (3,15 г, 1,48 ммоль) в 8 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям раствор 0,25 г (0,74 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 6 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный раствор бикарбоната натрия и насыщенный раствор

соли экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают тонкослойной хроматографией, элюируя 15% метанолом в этилацетате. Продукт собирают и сушат в вакууме с получением 0,096 г (27%) желтого твердого вещества; масс-спектр (электрораспыление, m/e): 490,1, 492,1 ($M+H^+$); т.пл. 145-148°C.

Пример 329

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-
4-диметиламинс-2-бутинамид

Изобутилхлорформат (0,342 г, 2,5 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-диметиламино-2-бутиновой кислоты (0,9 г, 3,8 ммоль) и N-метилморфолина (0,384 г, 3,8 ммоль) в 50 мл тетрагидрофурана в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям раствор 0,644 г (1,9 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 10 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 2,5 часов. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный раствор бикарбоната натрия и насыщенный раствор соли и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают тонкослойной хроматографией, элюируя 15% метанолом в этилацетате. Продукт собирают и сушат в вакууме с получением 0,144 г (21%) желтого твердого вещества; масс-спектр (электрораспыление, m/e): 447,9, 450,2 ($M+H^+$); т.пл. 180°C (разл.).

Пример 330

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-

4-метокси-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,432 г, 3,2 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-метокси-2-бутиновой кислоты (0,72 г, 6,32 ммоль) и N-метилморфолина (0,959 г, 9,78 ммоль) в 20 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям раствор 0,5 г (1,58 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хиолин-карбонитрила в 8 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный раствор бикарбоната натрия и насыщенный раствор соли и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают тонкослойной хроматографией, элюируя 5% метанолом в хлороформе. Продукт собирают и сушат в вакууме с получением 0,27 г (41%) желтого твердого вещества; масс-спектр (электро-распыление, m/e) : 435,1, 437,0 (M+H⁺); т.пл. 197°C (разл.).

Пример 331

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил]-

4-трет-бутилдиметилсилокси-2-бутинамид

Изобутилхлорформиат (0,214 г, 1,57 ммоль) добавляют по каплям в охлажденный на льду раствор 4-трет-бутилдиметилсилокси-2-бутиновой кислоты (0,336 г, 1,57 ммоль) и N-метилморфолина (0,19 г, 1,88 ммоль) в 15 мл тетрагидрофурана в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям рас-

твор 0,4 г (1,18 ммоль) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 3 мл тетрагидрофурана и 1,5 мл пиридина и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа. Реакцию гасят ледяной водой, смесь выливают в насыщенный раствор бикарбоната натрия и насыщенный раствор соли и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата концентрируют и очищают колоночной хроматографией, элюируя 60% этилацетатом в гексане. Продукт собирают и сушат в вакууме с получением 0,22 г (35%) желтого твердого вещества; масс-спектр (электрораспыление, m/e): 535,1189 (M⁺).

Пример 332

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-
4-гидрокси-2-бутинамид

N-[4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил]-4-трет-бутилдиметилсилокси-2-бутинамид (60 мг, 0,122 ммоль) растворяют в растворе уксусной кислоты, тетрагидрофурана и воды (3:1:1) и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Раствор разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором соли. Этилацетат концентрируют с получением 42,2 мг (90%) желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): 421,0311 (M⁺).

Пример 333

4-(3-гидроксиметил-2-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-
3-карбонитрил

Смесь 0,248 г (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметоксихинолин-3-

карбонитрила, 0,151 г (1,1 ммоль) 3-амино-2-метилбензилового спирта, 0,116 г (1 ммоль) гидрохлорида пиридина и 12 мл 2-этоксигэтанола нагревают на масляной бане при 138-140°C в течение 6 часов; ход реакции наблюдают при помощи ТСХ. Когда ТСХ показывает исчезновение исходного материала, реакционную смесь охлаждают и концентрируют в вакууме до густого масла. К маслу добавляют 50 мл воды с последующим добавлением 5 мл 1 М NaHCO_3 , приблизительно до pH 8. Полученный осадок собирают, промывают водой и диэтиловым эфиром и сушат в вакууме при 65°C с получением 0,32 г (91,5%) целевого продукта в виде светлых рыжевато-коричневых кристаллов, т.пл. 123-125°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): 349,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 334

4-(2-амино-4,5-диметилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,248 г (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила, 0,410 г (3,0 ммоль) 4,5-диметил-1,2-дифенилен-диамина, 0,116 г (1 ммоль) гидрохлорида пиридина и 12 мл 2-этоксигэтанола нагревают на масляной бане при 138-140°C в течение 1 часа; ход реакции наблюдают при помощи ТСХ. Когда ТСХ показывает исчезновение исходного материала, реакционную смесь охлаждают и концентрируют в вакууме до густого масла. К маслу добавляют 50 мл воды с последующим добавлением 5 мл 1 М NaHCO_3 , приблизительно до pH 8. Полученный осадок собирают, промывают водой и диэтиловым эфиром и сушат в вакууме при

65°C с получением 0,587 г целевого продукта (неочищенного). Неочищенный продукт расщепляют 50 мл хлороформа и 50 мл этилацетата в течение 0,5 часа, собирают, промывают хлороформом и сушат с получением 0,307 г (88%) целевого чистого продукта в виде желтых кристаллов, т.пл. 260-262°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): 348,1582(HR).

Пример 335

4-(4-этилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,248 г (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила, 0,14 г (1,1 ммоль) 4-этиланилина, 0,116 г (1 ммоль) гидрохлорида пиридина и 12 мл 2-этоксиэтанола нагревают на масляной бане при 138-140°C в течение 1 часа; ход реакции наблюдают при помощи ТСХ. Когда ТСХ показывает исчезновение исходного материала, реакционную смесь охлаждают и концентрируют в вакууме до густого масла. К маслу добавляют 50 мл воды с последующим добавлением 5 мл 1 М NaHCO₃, приблизительно до pH 8. Полученный осадок собирают, промывают водой и диэтиловым эфиром и сушат в вакууме при 65°C с получением 0,325 г (97,5%) целевого продукта в виде светлых кремовых кристаллов, т.пл. 248-250°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): 333,1462.

Пример 336

4-(4-хлор-2-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-

3-карбонитрил

Смесь 0,248 г (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила, 0,156 г (1,1 ммоль) 4-хлор-2-метиланилина, 0,116 г (1 ммоль) гидрохлорида пиридина и 12 мл 2-этоксиэтанола нагревают на масляной бане при 138-140°C в течение 24 часов; ход реакции наблюдают при помощи ТСХ. Спустя 24 часа, добавляют еще 0,156 г 4-хлор-2-метиланилина и нагревание продолжают в течение 24 часов. Когда ТСХ показывает исчезновение исходного материала, реакционную смесь охлаждают и концентрируют в вакууме до густого масла. К маслу добавляют 50 мл воды с последующим добавлением 5 мл 1 М NaHCO₃, приблизительно до pH 8. Смолистое твердое вещество растворяют в хлороформе и пропускают через подушку водного силиката магния. Жидкость концентрируют в вакууме и остаток растирают 5 раз с гексаном. Полученный осадок собирают, промывают гексаном и сушат в вакууме при 65°C с получением 0,250 г (71%) целевого продукта в виде коричневых кристаллов, т.пл. 227-229°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): 353,8 (M+H⁺).

Пример 337

6,7-диметокси-4-(3-феноксифениламино)хинолин-

3-карбонитрил

Смесь 0,248 г (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметоксихинолин-3-

карбонитрила, 0,204 г (1,1 ммоль) 3-феноксанилина, 0,116 г (1 ммоль) гидрохлорида пиридина и 12 мл 2-этоксиэтанола нагревают на масляной бане при 138-140°C в течение 3 часов; ход реакции наблюдают при помощи ТСХ. Когда ТСХ показывает исчезновение исходного материала, реакционную смесь охлаждают и концентрируют в вакууме до густого масла. К маслу добавляют 50 мл воды с последующим добавлением 5 мл 1 М NaHCO_3 , приблизительно до pH 8. Полученный осадок собирают, промывают водой и диэтиловым эфиром и сушат в вакууме при 65°C с получением 0,309 г (78%) целевого продукта в виде кремовых кристаллов, т.пл. 253-254°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): 397,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 338

4-(4-хлор-3-трифторметилфениламино)-6,7- диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,248 г (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила, 0,215 г (1 ммоль) 4-хлор-3-трифторметиланилина, 0,116 г (1 ммоль) гидрохлорида пиридина и 12 мл 2-этоксиэтанола нагревают на масляной бане при 138-140°C в течение 1,5 часов; ход реакции наблюдают при помощи ТСХ. Когда ТСХ показывает исчезновение исходного материала, реакционную смесь охлаждают и концентрируют в вакууме до густого масла. К маслу добавляют 50 мл воды с последующим добавлением 5 мл 1 М NaHCO_3 , приблизительно до pH 8. Полученный осадок собирают, промывают водой и диэтиловым эфиром и

сушат в вакууме при 65°C с получением 0,266 г (65,5%) целевого продукта в виде кремовых кристаллов, т.пл. 265-267°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): 408,2 (M+H⁺).

Пример 339

4-(3-гидроксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-

3-карбонитрил

Используя способ, описанный в примере 105, 0,7 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила и 0,38 г 3-амино-фенола превращают в 0,83 г указанного в заголовке соединения: масс-спектр (электрораспыление, m/e): 321,9, 322,8 (M+H⁺).

Пример 340

4-(4-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-

3-карбонитрил

Используя способ, описанный в примере 105, 0,7 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила и 0,317 г 4-метилфенола превращают в 0,79 г указанного в заголовке соединения: т.пл. = 128-130°C.

Пример 341

4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-8-метокси-6-нитрохинолин-

3-карбонитрил

Используя способ, описанный в примере 105, 0,5 г 4-хлор-8-метокси-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила и 0,28 г 3-гидрокси-4-метилфенола превращают в 0,3 г указанного в заголов-

ке соединения: масс-спектр (электрораспыление, m/e): 350,9, 351,9 ($M+H^+$).

Пример 342

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-8-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрил

Используя способ, описанный в примере 105, 0,5 г 4-хлор-8-метокси-6-нитро-3-хиолинкарбонитрила и 0,25 г 4-хлор-2-фторфенола превращают в 0,08 г указанного в заголовке соединения: масс-спектр (электрораспыление, m/e): 372,8, 374,8 ($M+H$)⁺.

Пример 343

4-(3-гидрокси-4-метоксифениламино)-8-метокси-6-нитрохиолин-3-карбонитрил

Используя способ, описанный в примере 105, 0,5 г 4-хлор-8-метокси-6-нитро-3-хиолинкарбонитрила и 0,31 г 3-гидрокси-4-метоксифенола превращают в 0,21 г указанного в заголовке соединения: масс-спектр (электрораспыление, m/e): 366,9, 367,9 ($M+H$)⁺.

Пример 344

6-амино-4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-8-метоксихиолин-3-карбонитрил

Используя способ, описанный в примере 196, 0,2 г 4-(3-гидрокси-4-метилфениламино)-8-метокси-6-нитрохиолин-3-

карбонитрила и 0,1 г железа превращают в 0,14 г указанного в заголовке соединения: т.пл. = 227°C (разл.).

Пример 345

6-амино-4-(3-гидрокси-4-метоксифениламино)-8-метоксихинолин-3-карбонитрил

Используя способ, описанный в примере 196, 0,1 г 4-(3-гидрокси-4-метоксифениламино)-8-метокси-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 0,09 г железа превращают в 0,09 г указанного в заголовке соединения: т.пл. = 215°C (разл.).

Пример 346

N-{4-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-3-циано-7-метокси-6-хинолинил}-4-бром-2-бутенамид

Используя способ, описанный в примере 172, и без взаимодействия с диметиламином часть 6-амино-4-(3-бром-4-фторфениламино)-7-метоксихинолин-3-хиолинкарбонитрил превращают в указанное в заголовке соединение: масс-спектр (электрораспыление, m/e): 532,8, 534,8, 536,8 (M+N)⁺.

Пример 347

N-{4-[(3-бромфенил)амино]-3-циано-7-метокси-6-хинолинил}-4-хлор-2-бутенамид

По способу, описанному в примере 198, выделяют побочный продукт, который оказался указанным в заголовке соединением: масс-спектр (электрораспыление, m/e): 471,25, 473,3 (M+N)⁺.

Пример 348

N-{3-циано-4-[(3-иодфенил)амино]-6-хинолинил}-

2-бутинамид

275 мг (3,27 ммоль) 2-бутиновой кислоты растворяют в 20 мл ТГФ в атмосфере N₂ и охлаждают до 0°C. Добавляют 420 мкл (3,23 ммоль) изобутилхлорформиата и 355 мкл (3,24 ммоль) N-метилморфолина и перемешивают в течение 10 минут. По каплям добавляют раствор 500 мг (1,30 ммоль) 6-амино-4-[(3-иодфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила и, спустя 15 минут, удаляют баню со льдом и смесь перемешивают в течение ночи при 25°C. Растворитель удаляют, промывают водой и собирают твердые вещества. Кипятят в этилацетате, собирают и сушат в вакууме с получением 228 мг оранжево-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, п/е): M+N = 453,1.

Пример 349

N-{3-циано-4-[(3-метилфенил)амино]-6-хинолинил}-

2-пропенамид

500 мг (1,82 ммоль) 6-амино-4-[(3-метилфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила растворяют в 1,0 ДМФ и 6 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 280 мкл (2,00 ммоль) триэтиламина и 166 мкл (2,00 ммоль) акрилоилхлорида. Баню со льдом удаляют спустя 15 минут и через 1 час растворитель удаляют и суспендируют остаток с разбавленным бикарбонатом натрия. Собирают кристаллы и промывают водой. Твердые вещества кипятят в этилацетате, собирают и сушат в вакууме с получением

ем 238 мг желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 329,1$.

Пример 350

N-{4-[(4-бромфенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-

2-бутинамид

310 мг (3,68 ммоль) 2-бутиновой кислоты растворяют в 20 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N_2 . Добавляют 480 мкл (3,68 ммоль) изобутилхлорформиата и 410 мкл (3,72 ммоль) N-метилморфолина. Перемешивают в течение 20 минут и по каплям добавляют раствор 500 мг (1,47 ммоль) 6-амино-4-[(4-бромфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 1 мл ДМФ и 10 мл ТГФ. Ваню со льдом удаляют через 15 минут и смесь перемешивают при 25°C в течение ночи. Растворитель удаляют, суспендируют остаток с водой и собирают твердые вещества. Твердые вещества кипятят в этилацетате, собирают и сушат в вакууме с получением 341 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 405,1, 407,1$.

Пример 351

N-{4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]-3-циано-6-хинолинил}-

2-пропенамид

1,00 г (2,48 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлор-4-тиофеноксифенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила растворяют в 2,0 мл ДМФ и 12 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N_2 . Добавляют 380 мкл (2,73 ммоль) триэтиламина и 227 мкл (2,73 ммоль) ак-

рилоилхлорида. Ваню со льдом удаляют через 15 минут и через 1,5 часа растворитель удаляют и суспендируют остаток с разбавленным бикарбонатом натрия. Собирают твердые вещества и промывают водой. Перекристаллизовывают из этилацетата и сушат в вакууме с получением 293 мг желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 457,3$, 459,3.

Пример 352

N-{3-циано-4-[(3,4-дифторфенил)амино]-6-хинолинил}-
2-бутинамид

425 мг (5,06 ммоль) 2-бутиновой кислоты растворяют в 40 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N_2 . Добавляют 556 мкл (5,06 ммоль) N-метилморфолина и 658 мкл (5,06 ммоль) изобутилхлорформиата и перемешивают в течение 10 минут. По каплям добавляют раствор 1,00 г (3,37 ммоль) 6-амино-4-[(3,4-дифторфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила в 2,0 мл горячего ДМФ и 20 мл ТГФ. Ваню со льдом удаляют через 15 минут и смесь перемешивают при 25°C в течение ночи. Растворитель удаляют, суспендируют остаток с водой и собирают твердые вещества. Кипятят в этилацетате, собирают твердые вещества и сушат в вакууме с получением 735 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 363,3$.

Пример 353

N-{4-[(3-хлорфенил)амино]-3-циано-6-хиолинил}-

2-бутинамид

428 мг (5,09 ммоль) 2-бутиновой кислоты растворяют в 40 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 560 мкл (5,09 ммоль) N-метилморфолина и 662 мкл (5,09 ммоль) изобутилхлорформиата и перемешивают в течение 10 минут. По каплям добавляют раствор 1,00 г (3,39 ммоль) 6-амино-4-[(3-хлорфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 2,0 мл ДМФ и 20 мл ТГФ. Баню со льдом удаляют через 15 минут и смесь перемешивают при 25°C в течение ночи. Растворитель удаляют, суспендируют остаток с водой и собирают твердые вещества. Кипятят в этилацетате, собирают и сушат в вакууме с получением 975 мг желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 361,1, 363,2.

Пример 354

N-{3-циано-4-[(3-изопропилфенил)амино]-6-хиолинил}-

2-бутинамид

695 мг (8,27 ммоль) 2-бутиновой кислоты растворяют в 40 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 1,08 мл (8,30 ммоль) изобутилхлорформиата и 910 мкл (8,27 ммоль) N-метилморфолина и перемешивают в течение 10 минут. По каплям добавляют раствор 1,00 г (3,31 ммоль) 6-амино-4-[(3-изопропилфенил)амино]-3-хиолинкарбонитрила в 2,0 мл ДМФ и 15 мл ТГФ. Баню со льдом удаляют через 15 минут и смесь

перемешивают при 25°C в течение ночи. Растворитель удаляют, суспендируют остаток с водой и собирают твердые вещества. Перекристаллизовывают из этилацетата и сушат в вакууме с получением 329 мг желто-зеленого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 369,2.

Пример 355

N-{3-циано-4-[(3-изопропилфенил)амино]-6-хинолинил}-
2-пропенамид

1,00 г (3,31 ммоль) 6-амино-4-[(3-изопропилфенил)амино]-3-хинолинкарбонитрила растворяют в 2,0 мл горячего ДМФ, добавляют 12 мл ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере N₂. Добавляют 507 мкл (3,64 ммоль) триэтиламина и 303 мкл (3,64 ммоль) акрилоилхлорида. Баню со льдом удаляют через 15 минут и через 1 час удаляют растворитель. Суспендируют остаток с разбавленным бикарбонатом натрия, собирают твердые вещества и промывают водой. Перекристаллизовывают из этилацетата и сушат в вакууме с получением 366 мг оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 357,1.

Пример 356

6-амино-4-[(3-изопропилфенил)амино]-
3-хинолинкарбонитрил

0,5 г 10% палладия на угле добавляют в колбу в атмосфере N₂ и покрывают 250 мл этанола. Сюда же добавляют 4,818 г (14,5 ммоль) 4-[(3-изопропилфенил)амино]-6-нитро-3-хинолин-

карбонитрила и 1,14 мл (36,2 ммоль) безводного гидразина и нагревают при температуре дефлегмации. Через 1,5 часа фильтруют горячую смесь через целит, растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 4,30 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 303,1$.

Пример 357

4-[(3-изопропилфенил)амино]-6-нитро- 3-хинолинкарбонитрил

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 200 мл этанола и 3,48 г (25,8 ммоль) 3-изопропиланилина нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N_2 . Через 4 часа нагревание удаляют и подщелачивают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Растворители удаляют и азеотропно перегоняют с этанолом. Остаток суспендируют с гексаном и твердые вещества собирают. Их растворяют в этилацетате, перемешивают с Darco, фильтруют через целит, растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 5,289 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 333,1$.

Пример 358

4-(3-бромфениламино)-6-(3-пирролидин-1-илпропиламино) хинолин-3-карбонитрил

0,64 г (3,69 ммоль) диметилацетата 3-(пирролидин-1-ил)пропиональдегида растворяют в 10 мл воды и подкисляют до

pH 1 концентрированной HCl. Нагревают до 40°C в течение 90 минут, удаляют нагревание и нейтрализуют бикарбонатом натрия. 500 мг (1,47 ммоль) 6-амино-4-(3-бромфениламино)хинолин-3-карбонитрила растворяют в 100 мл этанола и добавляют уксусную кислоту до pH 3-4. Добавляют деблокированный альдегид к раствору амина и перемешивают при 25°C в течение 0,5 часа. Постепенно добавляют 94 мг (1,47 ммоль) цианоборгидрида натрия и перемешивают в течение ночи. Растворитель удаляют, распределяют между хлороформом и водой. Органический слой промывают насыщенным раствором соли и сушат сульфатом натрия. Растворитель удаляют и фильтруют через подушку силикагеля, сначала со смесью 10% метанол/хлороформ, затем со смесью 20% метанол/хлороформ/1% гидроксид аммония. Растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 143 мг желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 450, 452,1.

Пример 359

4-(3-азидофениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

643 мг (2,00 ммоль) 4-(3-аминофениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила растворяют в 25 мл 80% уксусной кислоты в воде. Охлаждают до 0°C и добавляют 152 мг (2,21 ммоль) нитрита натрия в 2,2 мл воды. Спустя 10 минут, добавляют 144 мг (2,21 ммоль) азиды натрия в 2,2 мл воды. Растворитель удаляют через 1,5 часа и остаток растворяют в горячем этил-

ацетате. Промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель удаляют и остаток вторично растворяют в смеси 60% этилацетат/метиленхлорид и фильтруют через подушку силикагеля. Растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 526 мг коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 347,1.

Пример 360

6-амино-4-[(4-хлор-2-фторфенил)амино]-7-метокси-
3-хинолинкарбонитрил

Смесь 500 мг (1,34 ммоль) 4-[(4-хлор-2-фторфенил)амино]-7-метокси-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 20 мл этанола и 1,52 мл (6,71 ммоль) дигидрата хлорида олова нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Через 3 часа нагревание удаляют, добавляют смесь воды со льдом и подщелачивают бикарбонатом натрия. Перемешивают в течение нескольких часов и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 350 мг зеленого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 342,9, 344,8.

Пример 361

4-[(4-хлор-2-фторфенил)амино]-7-метокси-
6-нитро-3-хинолинкарбонитрил

Смесь 5,017 г (19,0 ммоль) 4-хлор-7-метокси-6-нитро-3-

хинолинкарбонитрила, 250 мл этанола и 2,55 мл (22,8 ммоль) 4-хлор-2-фторанилина нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Через 3,5 часа нагревание удаляют и подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия. Растворители удаляют и азеотропно перегоняют с этанолом. Остаток суспендируют с гексаном, твердые вещества собирают и промывают водой. Растворяют в этилацетате, перемешивают с Darco, фильтруют, растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 6,54 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 372,8, 374,8.

Пример 362

4-[(3,4-дихлорфенил)амино]-6-нитро-
3-хинолинкарбонитрил

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хинолинкарбонитрила, 250 мл этанола и 4,17 г (25,6 ммоль) 3,4-дихлоранилина нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂. Через 3,5 часа нагревание удаляют и подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия. Растворитель удаляют и азеотропно перегоняют с этанолом. Остаток суспендируют с гексаном, твердые вещества собирают и промывают водой. Растворяют в этилацетате, перемешивают с Darco, фильтруют, растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 2,106 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N = 359,1, 361,0.

Пример 363

6-амино-4-[(3-метилсульфанилфенил)амино]-

3-хиолинкарбонитрил

Смесь 4,55 (13,5 ммоль) 4-[(3-метилсульфанилфенил)амино]-6-нитро-3-хиолинкарбонитрила, 250 мл этанола, 0,46 г 10% палладия на угле и 1,06 мл (33,8 ммоль) безводного гидразина нагревают при температуре дефлегмации. Через 4 часа добавляют 0,5 эквивалентов гидразина и через 5 часов фильтруют горячую смесь через целит. Растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 4,068 г коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 307,1$.

Пример 364

4-[(3-метилсульфанилфенил)амино]-6-нитро-

3-хиолинкарбонитрил

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хиолинкарбонитрила, 200 мл этанола и 3,18 мл (25,8 ммоль) 3-метилсульфаниланилина нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N_2 . Через 2 часа нагревание удаляют и подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия. Растворители удаляют и сушат на воздухе. Остаток промывают гексаном, твердые вещества собирают и промывают водой. Растворяют в этилацетате, перемешивают с Darco, растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 4,848 г желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N = 337,1$.

Пример 365

4-[(3-трифторметоксифенил)амино]-6-нитро-
3-хиолинкарбонитрил

Смесь 5,00 г (21,5 ммоль) 4-хлор-6-нитро-3-хиолинкарбонитрила, 200 мл этанола и 3,4 мл (25,3 ммоль) 3-трифторметоксианилина нагревают при температуре дефлегмации. Через 5 часов нагревание удаляют и подщелачивают насыщенным бикарбонатом натрия. Растворители удаляют, остаток суспендируют с гексаном, собирают и промывают водой. Растворяют в этилацетате, перемешивают с Darco, фильтруют, растворитель удаляют и сушат в вакууме с получением 4,537 г желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, п/е): $M+H = 374,8$.

Пример 366

4-(3-диметиламинофениламино)-6,7-диметоксихиолин-
3-карбонитрил

Порцию 1,25 г (5 ммоль) 4-хлор-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрила и порцию 1,05 г (5 ммоль) N,N-диметил-1,3-фенилендиамина в 10 мл 2-метоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в течение 2 часов на масляной бане при 154°C. Охлаждение дает твердое вещество, которое перекристаллизуют из воды с получением 0,4 г (19%) 4-(3-диметиламинофениламино)-6,7-диметоксихиолин-3-карбонитрила, т.пл. 246-249°C: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $(M+H) = 349,2$, $(M+2H)^{+2} = 174,9$.

Пример 367

6,7-диметокси-4-(4-метокси-2-метилфениламино)хинолин-

3-карбонитрил

Реакционную смесь 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 164,6 мг (1,2 ммоль) 4-метокси-2-метиланилина и 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина в 10 мл 2-этоксиэтанола нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂ в течение 3 часов. После удаления растворителя остаток разбавляют водой и нейтрализуют до pH 7-8 разбавленным раствором бикарбоната натрия. Осадок фильтруют и промывают водой и эфиром. После высушивания в вакууме получают 250,2 мг (71,7%) продукта в виде твердого вещества нестандартного красного цвета, т.пл. >131°C (разл.), масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 349,9.

Пример 368

3-(3-циано-6,7-диметоксихинолин-4-иламино) -

2-метилбензойная кислота

Используя процедуру, описанную в примере 367, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в 12 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 196,5 мг (1,3 ммоль) 3-амино-2-метилбензойной кислотой с образованием 89,6 мг (24,7%) продукта в виде серого твердого вещества, т.пл. 242-245°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 364,0.

Пример 369

4-(3-гидрокси-4-метоксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-
3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 367, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила в 10 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 167,0 мг (1,2 ммоль) 5-амино-2-метоксифенолом с образованием 313,3 мг (89,3%) продукта в виде серого твердого вещества, т.пл. 254-256°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 351,2.

Пример 370

4-(3-хлор-4-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-
3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 367, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хиолинкарбонитрила в 10 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 170,0 мг (1,2 ммоль) 2-хлор-4-аминотолуола с образованием 350,9 мг (99,4%) продукта в виде желтого твердого вещества, т.пл. >250°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 353,9, 355,8.

Пример 371

6,7-диметокси-4-(4-феноксифениламино)хиолин-
3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 367, 248,7 мг

(1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в 12 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 222,3 мг (1,2 ммоль) 4-фено-ксианилина с образованием 283,0 мг (71,3%) продукта в виде светло-желтого твердого вещества, т.пл. 239-241°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 397,9.

Пример 372

4-(5-хлор-2-метоксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Используя процедуру, описанную в примере 367, 248,7 мг (1 ммоль) 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила в 12 мл 2-этоксиэтанола и в присутствии 115,6 мг (1 ммоль) гидрохлорида пиридина подвергают взаимодействию с 189,1 мг (1,2 ммоль) 5-хлор-о-анизидина с образованием 240,5 мг (65,0%) продукта в виде кремового твердого вещества, т.пл. 200-202°C, масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 369,9, 371,8.

Пример 373

4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7-дигидроксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,358 г 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила и 3 г гидрохлорида пиридина перемешивают в атмосфере азота при 210-220°C в течение 20 минут. Смесь охлаждают и добавляют к 50 мл 3% раствора гидроксида аммония. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получе-

нием 0,302 г 4-(4-хлор-2-фторфениламино)-6,7-дигидроксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 270-272°C; масс-спектр (EI, m/e): M 329,0363.

Пример 374

4-(3-гидрокси-2-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,249 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,123 г 3-амино-о-крезола, 20 мг гидрохлорида пиридина и 10 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют 40 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия и концентрированную хлористоводородную кислоту для доведения pH до 7. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,174 г 4-(3-гидрокси-2-метилфениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 255-257°C; масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 335,9.

Пример 375

4-(3-хлор-4-метоксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрил

Смесь 0,249 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,158 г 3-хлор-п-анизидина, 20 мг гидрохлорида пиридина и 10 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют 40 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия и

концентрированную хлористоводородную кислоту для доведения pH до 7. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,324 г 4-(3-хлор-4-метоксифениламино)-6,7-диметоксихинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 278-280°C; масс-спектр (EI, m/e): M 369,0860.

Пример 376

6,7-диметокси-4-(4-трифторметилфениламино)хинолин-
3-карбонитрил

Смесь 0,249 г 4-хлор-6,7-диметокси-3-хинолинкарбонитрила, 0,322 г 4-(трифторметил)анилина, 20 мг гидрохлорида пиридина и 10 мл этоксиэтанола перемешивают в атмосфере азота при температуре дефлегмации в течение 30 минут. Смесь охлаждают и добавляют 40 мл воды. К этой смеси добавляют карбонат натрия и концентрированную хлористоводородную кислоту для доведения pH до 7. Продукт собирают, промывают водой и сушат с получением 0,268 г 6,7-диметокси-4-(4-трифторметилфениламино)хинолин-3-карбонитрила в виде твердого вещества, т.пл. 116-118°C; масс-спектр (EI, m/e): M 373,1031.

Пример 377

4-(3,4-дибромфениламино)-6-нитрохинолин-
3-карбонитрил

Смесь 6,20 (26,6 ммоль) 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 8,00 г (31,9 ммоль) 3,4-диброманилина в 160 мл EtOH нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂, в течение

ние 5 часов. Добавляют насыщенный NaHCO_3 и летучий материал удаляют. Остаток суспендируют с гексаном, собирают, промывают гексаном и H_2O и сушат. Нерастворимый материал повторно экстрагируют кипящим EtOAc и затем раствор фильтруют через подушку силикагеля. Растворитель удаляют с получением 3,80 г 4-(3,4-дибромфениламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрила в виде зеленого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+H$ 448,9.

Пример 378

6-амино-4-(3-трифторметилфениламино)хинолин-3-карбонитрил

Смесь 6,0 г (16,8 ммоль) 6-нитро-4-(3-трифторметилфениламино)хинолин-3-карбонитрила и 18,9 г (83,8 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 240 мл EtOH нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Добавляют смесь воды со льдом с последующим добавлением NaHCO_3 до pH 8. Эту смесь перемешивают в течение 2 часов и затем экстрагируют CHCl_3 . Добавляют Darco и экстракты фильтруют через безводный MgSO_4 и упаривают. Остаток фильтруют через силикагель с 10% MeOH в CHCl_3 . Упаривание растворителя и высушивание в вакууме (40°C) дает 4,87 г 6-амино-4-(3-трифторметилфениламино)хинолин-3-карбонитрила в виде коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+H$ 329,1.

Пример 379

6-амино-4-(3,4-дибромфениламино)хинолин-

3-карбонитрил

Указанное соединение получают из 4,90 г 4-(3,4-дибромфениламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 12,4 г $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ по методике, описанной в примере 378. Получают 1,25 г 6-амино-4-(3,4-дибромфениламино)хинолин-3-карбонитрила в виде коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 416,9, 418,9.

Пример 380

N-[(3-циано-4-(3,4-дибромфениламино)хинолин-6-ил)акриламид

6-амино-4-(3,4-дибромфениламино)хинолин-3-карбонитрил (0,750 г, 1,79 ммоль) в 10 мл ТГФ обрабатывают 0,217 г (2,15 ммоль) Et_3N и 0,195 г (2,15 ммоль) акрилоилхлорида при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение ночи при 25°C растворитель выпаривают и остаток суспендируют с водой и собирают. Остаток кипятят дважды с EtOAc и затем сушат в вакууме (50°C) с получением 0,609 г N-[(3-циано-4-(3,4-дибромфениламино)хинолин-6-ил)акриламида в виде коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): $M+N$ 470,9, 472,9.

Пример 381

N-[4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]пропионамид

Указанное соединение получают из 1,00 г 6-амино-4-(3-

бромфениламино)хинолин-3-карбонитрила, 0,359 г Et₃N и 0,328 г пропионилхлорида по методике, описанной в примере 380. Получают 0,722 г N-[4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]пропионамид а в виде желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 395,1, 397,0.

Пример 382

[4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амид
(Е)-бут-2-еновой кислоты

Раствор 0,637 г (7,40 ммоль) Е-бут-2-еновой кислоты в 25 мл ТГФ в атмосфере N₂ охлаждают на льду. Добавляют изобутилхлорформиат (1,01 г, 7,40 ммоль) и N-метилморфолин (0,747 г, 7,40 ммоль) и раствор перемешивают в холодном виде в течение 10 минут. Добавляют суспензию 1,00 г (2,96 ммоль) 6-амино-4-(3-бромфениламино)хинолин-3-карбонитрила в 15 мл ТГФ и смесь перемешивают при 25°C в течение ночи. Смесь упаривают и остаток суспендируют в воде, собирают и сушат. Остаток кипятят дважды с EtOAc и сушат. Остаток кипятят дважды с EtOAc и сушат в вакууме (50°C) с получением 0,965 г [4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]амида (Е)-бут-2-еновой кислоты в виде желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 406,9, 408,9.

Пример 383

N-[(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]-
2-метилакриламид

Указанное соединение получают из 0,500 г 6-амино-4-(3-

бромфениламино)хинолин-3-карбонитрила, 0,194 г Et₃N и 0,202 г метакрилоилхлорида по методике, описанной в примере 380. Получают 0,317 г N-[4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]-2-метилакриламида в виде желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 406,8, 408,8.

Пример 384

4-(3-фторфениламино)-6-нитрохинолин-
3-карбонитрил

Указанное соединение получают из 5,00 г 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила и 2,86 г 3-фторанилина по методике, описанной в примере 377. Неочищенный продукт растворяют в большом объеме EtOAc, обрабатывают Darco и фильтруют через целит. Удаление растворителя и высушивание в вакууме (50°C) дает 5,77 г 4-(3-фторфениламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрила в виде желто-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+H 309,2.

Пример 385

6-амино-4-(3-фторфениламино)хинолин-
3-карбонитрил

Указанное соединение получают из 5,04 г 4-(3-фторфениламино)-6-нитрохинолин-6-карбонитрила и 18,5 г SnCl₂•2H₂O по методике, описанной в примере 378. Фильтрация через диоксид кремния не требуется. Получают 4,30 г 6-амино-4-(3-фторфениламино)хинолин-3-карбонитрила в виде желто-коричневых

кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 279,1.

Пример 386

4-(3-диметиламинофениламино)-6-нитрохинолин-
3-карбонитрил

Указанное соединение получают из 5,00 г 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 5,38 г дигидрохлорида 3-диметиламиноанилина и 5,17 г триэтиламина по методике, описанной в примере 377. Неочищенный продукт растворяют EtOAc, обрабатывают Darco, фильтруют через целит, упаривают и сушат в вакууме (50°C). Получают 5,62 г 4-(3-длметиламинофениламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрила в виде кирпично-красных кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 334,2.

Пример 387

4-(4-диметиламинофениламино)-6-нитрохинолин-
3-карбонитрил

Указанное соединение получают из 5,00 г 4-хлор-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 5,38 г дигидрохлорида 4-диметиламиноанилина и 5,17 г триэтиламина по методике, описанной в примере 386. Получают 5,58 г 4-(4-диметиламинофениламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрила в виде кирпично-красных кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 334,2.

Пример 388

6-амино-4-(3-диметиламинофениламино)хинолин-

3-карбонитрил

Смесь 5,00 г (15,0 ммоль) 4-(3-диметиламинофениламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрила, 1,20 г (37,5 ммоль) безводного гидразина и 0,5 г 10% Pd/C в 250 мл EtOH нагревают при температуре дефлегмации в атмосфере N₂ в течение 1,3 часа. Реакционную смесь фильтруют через целит, целит промывают EtOH и фильтрат и промывки объединяют. Выпаривание растворителя и высушивание в вакууме (50°C) дает 6-амино-4-(3-диметиламинофениламино)хинолин-3-карбонитрил в виде красно-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, п/е): М+Н 303,9.

Пример 389

6-амино-4-(4-диметиламинофениламино)хинолин-

3-карбонитрил

Указанное соединение получают из 4-(4-диметиламинофениламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрила (5,00 г), 1,20 г безводного гидразина и 0,500 г 10% Pd/C в 250 мл по методике, описанной в примере 388 (155179). После промывания сначала MeOH (отбрасывают) продукт элжируют ДМФ. Последний растворитель собирают отдельно, упаривают и остаток сушат в вакууме (50°C). Получают 4,00 г 6-амино-4-(4-диметиламинофениламино)хинолин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): М+Н 303,9.

Пример 390

[4-(3-фторфениламино)-3-цианохиолин-6-ил] амид бут-2-еновой кислоты

Указанное соединение получают из 0,756 г бут-2-еновой кислоты, 1,23 г изобутилхлорформиата, 0,908 г N-метилморфолина и 1,00 г 6-амино-4-(3-фторфениламино)хиолин-3-карбонитрила по методике, описанной в примере 382. Получают 1,07 г [4-(3-фтор-фениламино)-3-цианохиолин-6-ил]амида бут-2-еновой кислоты в виде желтого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 345,1.

Пример 391

N-[3-циано-4-(3-диметиламинсфениламино)хиолин-6-ил] акриламид

Указанное соединение получают из 1,00 г 6-амино-4-(3-диметиламинофениламино)хиолин-3-карбонитрила, 0,400 г триэтиламина и 0,360 г акрилоилхлорида по методике, описанной в примере 88. Получают 0,880 г N-[3-циано-4-(3-диметиламинофениламино)хиолин-6-ил]акриламида в виде оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 358,1.

Пример 392

N-[3-циано-4-(4-диметиламинофениламино)хиолин-6-ил] акриламид

Указанное соединение получают из 1,00 г 6-амино-4-(4-диметиламинофениламино)хиолин-3-карбонитрила, 0,400 г триэтиламина и 0,360 г акрилоилхлорида по методике, описанной в примере 380. Получают 0,990 г N-[3-циано-4-(4-диметилами-

нофениламино)хинолин-6-ил]акриламида в виде коричнево-оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 358,2.

Пример 393

[3-циано-4-(3-диметиламинофениламино)хинолин-6-ил]амид
бут-2-иновой кислоты

Указанное соединение получают из 0,694 г бут-2-иновой кислоты, 1,13 г изобутилхлорформиата, 0,833 г N-метилморфолина и 1,00 г 6-амино-4-(3-диметиламинофениламино)хинолин-3-карбонитрила по методике, описанной в примере 382. Получают 0,967 г [3-циано-[4-(3-диметиламинофениламино)хинолин-6-ил]амида бут-2-иновой кислоты в виде оранжевого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 370,2.

Пример 394

[3-циано-4-(4-диметиламинофениламино)хинолин-6-ил]амид
бут-2-иновой кислоты

Указанное соединение получают из 0,694 г бут-2-иновой кислоты, 1,13 г изобутилхлорформиата, 0,833 г N-метилморфолина и 1,00 г 4-(4-диметиламинофениламино)хинолин-3-карбонитрила по методике, описанной в примере 382. Получают 1,13 г [3-циано-4-(4-диметиламинофениламино)хинолин-6-ил]амида бут-2-иновой кислоты в виде кирпично-красного твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 370,2.

Пример 395

Гидрохлорид 4-(3-бромфениламино)-6-диметиламинохинолин-3-карбонитрила

Указанное соединение получают из 0,400 г 4-хлор-6-диметиламинохинолин-3-карбонитрила и 3-броманилина по методике, описанной в примере 377. Неочищенный продукт кипятят дважды с EtOAc и сушат в вакууме (50°C). Получают 0,621 г гидрохлорида 4-(3-бромфениламино)-6-диметиламинохинолин-3-карбонитрила в виде коричневого порошка: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 366, 368,9.

Пример 396

Гидрохлорид 6-диметиламино-4-(3-метоксифениламино)хинолин-3-карбонитрила

Указанное соединение получают из 0,400 г 4-хлор-6-диметиламинохинолин-3-карбонитрила и 0,256 г 3-метоксианилина по методике, описанной в примере 395. Получают 0,532 г гидрохлорида 6-диметиламино-4-(3-метоксифениламино)хинолин-3-карбонитрила в виде коричневого порошка: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 318,9.

Пример 397

2-бром-N-[4-(3-бромфениламино)-3-цианохинолин-6-ил]ацетамид

Указанное соединение получают из 1,50 г 6-амино-4-(3-бромфениламино)хинолин-3-карбонитрила, 0,538 г триэтиламина и 1,08 г бромацетилбромида по методике, описанной в примере

380. Получают 1,55 г 2-бром-N-[4-(3-бромфениламино)-3-циано-хинолин-6-ил]ацетамида в виде желто-коричневого твердого вещества: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 458,9, 460,9.

Пример 398

6-йод-4-(3-метоксифениламино)хинолин-
3-карбонитрил

Указанное соединение получают из 1,00 г 4-хлор-6-йодхинолин-3-карбонитрила и 0,469 г 3-метоксианилина по методике, описанной в примере 377. Неочищенный продукт фильтруют через силикагель с 20% EtOAc в CH₂Cl₂, упаривают и сушат в вакууме (50°C). Получают 1,09 г 6-йод-4-(3-метоксифениламино)хинолин-3-карбонитрила в виде желтых кристаллов: масс-спектр (электрораспыление, m/e): M+N 401,9.

RU 2 2 0 2 5 5 1 C 2

RU 2 2 0 2 5 5 1 C 2