



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1375137** **A3**

(51) 4 C 07 D 471/04; 491/052//
//A 61 K 31/415, 31/47

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

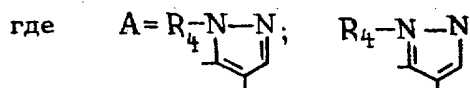
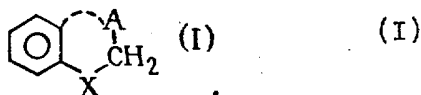
ВСЕСОЮЗНАЯ

3

13

ИЗВЕСТНА

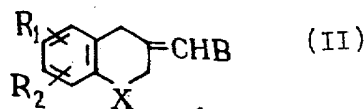
- (21) 3967801/23-04
(22) 25.10.85
(31) 8427124; 8513399
(32) 26.10.84; 28.05.85
(33) GB
(46) 15.02.88. Бюл. № 6
(71) Фудзисава Фармасьютикал Ко.,
Лтд (JP)
(72) Икуо Уеда, Ёунти Снокава, Та-
каси Манабе и Есуке Кацура (JP)
(53) 547.779'814'831.07(088.8)
(56) Общая органическая химия. Азот-
содержащие гетероциклы. М.: Химия,
1985, т. 8, с. 477-478.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИ-
ЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С КОНДЕНСИРОВАННЫМ
БЕНЗОЛОМ
(57) Изобретение касается получения
гетероциклических и конденсированных
с бензолом веществ, в частности сое-
динений общей ф-лы I:



при $X=O < R_4=Cl$;

$R_1=H$; $R_4=H$ или CH_3 ; при $X=NR_3$, $R_1=H$;
 Cl ; NO_2 ; NH_2 ; OH ; CH_3 ; CH_3O ;
 $C(O)-OCH_3$; $C(O)NH_2$; $R_2=H$ или Cl ;
 $R_3=H$; CH_3 ; пропионил, метоксипропи-
онил; циклопропилкарбонил, метан-
сульфонил, этилкарбамоил или эток-

сикарбонил; $R_4 \neq H$, низший алкенил,
низший алкинил; C_1-C_{14} - алкил или
низший алкил, замещенный OH , низшей
алкокси-; карбокси-; алканойлгруп-
пой, $(CH_3)_2N$ или бензил, которые об-
ладают мочегонной с выделением моче-
вой кислоты и сосудорасширяющей ак-
тивностью и могут быть использованы
в медицине. Цель - создание новых
веществ указанного класса с нехарак-
терной активностью. Их синтез ведут
из соединений ф-лы II и III:



где $V=OH$ или R_5R_6N ; R_5 и R_6 - низ-
ший алкил; R_1 , R_2 , R_4 - указаны выше.
Процесс ведут в среде органического
растворителя - $CHCl_3$, CH_3OH , тетра-
гидрофурана или их смеси. В случае,
когда в полученном веществе $R_4=H$,
то его алкилируют, если имеется NO_2 -
группа, то ее восстанавливают до
 NH_2 -группы; если содержатся карбокси-
защитные группы, то их удаляют; ес-
ли $R_3=H$, то полученное соединение
ацилируют. Новые вещества в сравне-
нии с контролем обеспечивают увели-
чение выделения объема мочи до 290%;
Na - до 382%; K - до 189%; мочевой
кислоты - до 222%, токсичность LD_{50}
>1000 мг/кг. 4 табл.

(19) **SU** (11) **1375137** **A3**

Изобретение относится к способу получения новых биологически активных химических соединений, в частности к способу получения гетероциклических соединений с конденсированным бензолом, а именно ряда 4,5-дигидропиразол(4,3-с)хинолина или 1,4-дигидробензопиран(4,3-с) пиразола, обладающих мочегонной с выделением мочевой кислоты и сосудорасширяющей активностью, что предполагает возможность применения этих соединений в медицине.

Целью изобретения является получение новых производных ряда 4,5-дигидропиразол(4,3-с)хинолина или 1,4-дигидро(1)-бензопиран(4,3-с) пиразола, обладающих новым видом биологической активности - мочегонной и/или активностью по выделению мочевой кислоты, сосудорасширяющей активностью.

Изобретение иллюстрируют следующие примеры.

Исходное соединение II для получения целевого соединения (I) может быть получено при помощи следующих процедур:

Процедура 1. Раствор 6-хлор-3,4-дигидро-4-оксо-2Н-1-бензопирана (3,285 г), N,N-диметилформамид диметилацетата (8,568 г) и триэтиламина (2,727 г) в бензоле (36 мл) дефлегмируют при перемешивании в течение часа, а затем примерно 3/4 растворителя медленно отгоняют дистилляцией при атмосферном давлении в течение часа. В остаток добавляют бензол (36 мл) и снова отгоняют растворитель. Остаток растворяют в смеси хлороформа и этилацетата, обрабатывают активированным древесным углем и выпаривают под вакуумом. Остаточное твердое вещество промывают смесью диэтилового простого эфира и этилацетата, в результате чего получают 6-хлор-3,4-дигидро-3-диметиламинометил-4-оксо-2Н-1-бензопиран (2,73 г).

Процедура 2. Раствор 6-хлор-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (2 г), N,N-диметилформамид диметилацетата (7,009 г) и триэтиламина (0,87 г) в бензоле (50 мл) дефлегмируют при перемешивании в течение часа, а затем примерно 3/4 растворителя медленно отгоняют при атмосферном давлении в течение часа. К остатку добавляют бензол (100 мл)

и снова отгоняют растворитель. Полученное в результате твердое вещество собирают фильтрацией, промывают диэтиловым простым эфиром и сушат. Получают 6-хлор-3-диметиламинометил-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2,02 г).

Процедура 3. Приводимые ниже соединения получены при помощи процедур, аналогичных 1 и 2:

(1) 6-хлор-3-диметиламинометил-1-этилкарбамоил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин;

ИК (Нуйол): 3280, 1660, 1655 (изгиб), 1645 (изгиб), 1600, 1570, 1540 (широкий) см^{-1} ;

(2) 6-хлор-3-диметиламинометил-1-этоксикарбонил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин;

ИК (Нуйол): 1700, 1645, 1600, 1580, 1560 см^{-1} ;

(3) 6-хлор-3-диметиламинометил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин;

ИК (Нуйол): 3300, 1640, 1615 см^{-1} ;

ЯМР (Нуйол): 3300, 1640, 1615 см^{-1} ;

(4) 3-диметиламинометил-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин;

ИК (Нуйол): 1655, 1650 (изгиб), 1640, 1600, 1580, 1540 (широкий) см^{-1} ;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,15 (3H, триплет, $I=7$ Гц); 2,50 (2H, квартет, $I=7$ Гц); 3,23 (6H, синглет); 5,0 (2H, синглет); 7,15-7,5 (3H, мультиплет); 7,62 (1H, синглет); 7,99 (1H, двойной дублет, $I=2,8$ Гц).

Процедура 4. (1) Раствор циклопропилкарбонилхлорида (2,09 г) в хлороформе (5 мл) по каплям добавляют в раствор 6-хлор-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (1,815 г), N,N-диметиланилина (2,42 г) и 4-диметиламинопиридина (0,488 г) в хлороформе (15 мл) при перемешивании и охлаждении льдом в течение 10 мин. После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды смесь последовательно промывают 10%-ным раствором хлористо-водородной кислоты, водой, водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом. Остаточное твердое вещество промывают диэтиловым простым эфиром и сушат. В результате получают 6-хлор-1-циклопропил-карбонил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2,14 г).

ИК (Нуйол): 1690, 1655, 1595 см^{-1} ;
(2) раствор 6-хлор-1-циклопропил-карбонил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (1,996 г), N,N-диметилформамид диметилацетата (3,808 г) и триэтиламина (1,212 г) в бензоле (16 мл) подвергают дефлегмации при перемешивании в течение 30 мин, а затем 3/4 растворителя отгоняют дистилляцией (медленно, при атмосферном давлении, в течение приблизительно 30 мин). К остатку добавляют бензол (16 мл) и снова отгоняют растворитель. Остаток растворяют в этилацетате, обрабатывают активированным углем и выпаривают под вакуумом. Остаточное твердое вещество промывают диэтиловым простым эфиром. В результате получают 6-хлор-1-циклопропил-карбонил-3-диметиламинометил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2,43 г)

Процедура 5. (1) При помощи процедуры, аналогичной процедуре 4 (1), получают соединение 6-нитро-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (10,66 г);

(2) смесь 6-нитро-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (2,976 г), N,N-диметилформамид диметилацетата (8,568 г) и триэтиламина (1,818 г) в бензоле (24 мл) подвергают дефлегмации при перемешивании в течение 2,5 ч и охлаждают до комнатной температуры. Полученные в результате осадки собирают фильтрацией, промывают холодным этилацетатом и сушат. В результате получают 3-диметиламинометил-6-нитро-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (3,345 г).

Процедура 6. (1) Пропионилхлорид (2,99 мл) по каплям добавляют в суспензию 6,7-дихлор-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (3,70 г) в пиридине (2,76 мл) и бензоле (40,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение часа в смесь добавляют воду (50 мл) и этилацетат (10 мл). Органический слой промывают разбавленной хлористо-водородной кислотой, разбавленным водным раствором кислого карбоната натрия, соляным раствором и сушат над сульфатом магния. Растворитель выпаривают под вакуумом, получают светло-коричневый порошок (4,60 г), который подвергают перекристаллизации из смеси этилацетата и n-гексана. В результате получают 6,7-дихлор-4-оксо-1-пропионил-

1,2,3,4-тетрагидрохинолин (3,85 г) в виде слегка коричневых призм. Т.пл. 135-137°C;

(2) следующее соединение получают в соответствии с процедурой 1:

6,7-дихлор-3-диметиламинометил-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин. Т.пл. 182-184°C (после перекристаллизации из этанола).

Процедура 7. (1) Соединение 6-метокси-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин получают при помощи процедуры, аналогичной процедуре 4 (1);

ИК (Нуйол): 1685, 1655 (перегиб), 1645, 1605, 1575, 1490 см^{-1} ;

(2) соединение 3-диметиламинометил-6-метокси-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2,12 г) получают при помощи процедуры, аналогичной процедуре 1;

ИК (Нуйол): 1655, 1635, 1605, 1580, 1560 (перегиб), 1550 см^{-1} .

Процедура 8. (1) Соединение 6-хлор-1-миристоил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин получают при помощи процедуры, аналогичной процедуре 4 (1);

ИК (Нуйол): 1690, 1660, 1655 (перегиб), 1595 см^{-1} ;

(2) следующее соединение получают при помощи процедуры, аналогичной процедуре 1:

6-хлор-3-диметиламинометил-1-миристоил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин;

ИК (Нуйол): 1665, 1645, 1600, 1570, 1545 (широкий) см^{-1} .

Процедура 9. (1) В соответствии с процедурой, аналогичной процедуре 4 (1), получают 6-хлор-1-метилсульфонил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин;

ИК (Нуйол): 1690, 1595 см^{-1} ;

(2) при помощи процедуры, аналогичной процедуре 1, получают 6-хлор-3-диметиламинометил-1-метилсульфонил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин;

ИК (Нуйол): 1650 (перегиб), 1645, 1595, 1670, 1550 см^{-1} .

Процедура 10. (1) Аналогично процедуре 4 (1) получают 5,6-дихлор-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин. Т.пл. 122-123°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и n-гексана);

(2) аналогично процедуре 1 получают 5,6-дихлор-3-диметиламиномети-

лен-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин. Т.пл. 219-220°C (после перекристаллизации из этанола).

Процедура 11. (1) Аналогично процедуре 4 (1) получают 6,8-дихлор-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин;

ИК (Нуйол): 3500, 3275, 1670 см⁻¹.

(2) соединение 6,8-дихлор-3-диметиламинотетрагидрохиолин-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин получают аналогично процедуре 1. Т.пл. 125-127°C (после перекристаллизации из простого эфира).

Процедура 12. (1) Аналогично процедуре 4 (1) получают 6-метил-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин;

ИК (Нуйол): 1690, 1655 (широкий), 1610 см⁻¹;

(2) аналогично процедуре 1 получают 3-диметиламинотетрагидрохиолин-6-метил-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин;

ИК (Нуйол): 1655, 1635, 1610, 1580, 1550 (широкий) см⁻¹.

Процедура 13. (1) Аналогично процедуре 4 (1) получают 6-хлор-1-(2,3-диметилпентаноил)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (3,39 г);

ИК (пленка, NaCl): 1680, 1660, 1590 см⁻¹;

(2) аналогично процедуре 1 получают 6-хлор-3-диметиламинотетрагидрохиолин-1-(2,3-диметилпентаноил)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин;

ИК (Нуйол): 1660, 1640, 1600, 1580, 1555 см⁻¹.

Процедура 14. (1) Аналогично процедуре 4 (1) получают 6-(4-хлорфенокси)-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин. Т.пл. 96-98°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

(2) аналогично процедуре 1 получают 6-(4-хлорфенокси)-3-диметиламинотетрагидрохиолин-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин. Т.пл. 146-148°C (после перекристаллизации из смеси этанола и н-гексана).

Процедура 15. (1) Аналогично процедуре 4 (1) получают 6-хлор-1-этансульфонил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин. Т.пл. 55-68°C;

(2) аналогично процедуре 1 получают 6-хлор-3-диметиламинотетрагидрохиолин-1-этансульфонил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин. Т.пл. 141-143°C.

Процедура 16. (1) Раствор метансульфонилхлорида (2,004 г) в метиленхлориде (5 мл) добавляют по каплям в раствор 6-амино-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (1,526 г) и триэтиламина (2,121 г) в метиленхлориде (15 мл) при охлаждении льдом в течение 15 мин и перемешивают в течение одного часа. Смесь разбавляют хлороформом, промывают последовательно 10%-ным раствором хлористо-водородной кислоты, водой и соляным раствором, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом. Остаточное твердое вещество промывают метанолом и сушат. В результате получают 6-(N,N-диметилсульфонилиамино)-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (2,51 г);

ИК (Нуйол): 1700, 1670, 1600, 1370, 1160 см⁻¹.

(2) аналогично процедуре 1 получают 3-диметиламинотетрагидрохиолин-6-(N-метил-N-метилсульфонилиамино)-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин;

ИК (Нуйол): 1655, 1640, 1610, 1580, 1550 (широкий) см⁻¹.

Процедура 17. (1) Смесь 6-метокси-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (1,957 г) и хлорида алюминия (3,359 г) в бензоле (42 мл) нагревают 60-65°C при перемешивании и выдерживают в течение 4 ч. В комплекс хлорида алюминия добавляют смесь колотоного льда, 10%-ного раствора хлористо-водородной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом. Остаток подвергают очистке при помощи хроматографической колонны на силикагеле (30 г) с использованием смеси хлороформа и метанола в пропорции от 50:1 до 10:1 в качестве элюента. Элюаты выпаривают под вакуумом, в результате чего получают 6-окси-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (1,52 г).

ИК (Нуйол): 3200 (широкий), 1690, 1635 (перегиб), 1620, 1610, 1590 см⁻¹;

(2) смесь 6-окси-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (1,314 г), метилбромацетата (1,01 г) и карбоната калия (0,828 г) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, сливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают

вают водой, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом. Остаток подвергают очистке при помощи хроматографической колонны на силикагеле (15 г) с использованием хлороформа в качестве элюента, в результате получают 6-метоксикарбонилметокси-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2,08 г).

ИК (Нуйол): 1740, 1690, 1655 (перегиб), 1650 см^{-1} ;

(3) аналогично процедуре 1 получают 3-диметиламинометил-6-метоксикарбонилметокси-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин;

ИК (Нуйол): 1735, 1655, 1640 (перегиб), 1630, 1600, 1580, 1540 см^{-1} .

Процедура 18. (1) Раствор 6-окси-4-окси-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (1,643 г) и N-хлорсукцинимид (1,068 г) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, сливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом. Остаточное твердое вещество подвергают перекристаллизации из хлороформа, в результате чего получают 5-хлор-6-окси-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (1,74 г).

ИК (Нуйол): 3240, 1695, 1630, 1565 см^{-1} ;

(2) аналогично процедуре 17(2) получают 5-хлор-6-метоксикарбонилметокси-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

ИК (Нуйол): 1765, 1695, 1660, 1600 см^{-1} ;

(3) аналогично процедуре 1 получают 5-хлор-3-диметиламинометил-6-метоксикарбонилметокси-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

ИК (Нуйол): 1760, 1660, 1640, 1600, 1550 см^{-1} .

Процедура 19. (1) Раствор 6-нитро-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (6,076 г) в метаноле (60 мл) подвергают гидрогенизации на 5%-ном палладии на угле (0,5 г) при атмосферном давлении и температуре окружающей среды. После поглощения теоретического количества водорода катализатор отделяют фильтрацией, а фильтрат выпаривают под вакуумом. Остаточное твердое вещество промывают диэтиловым простым эфиром и сушат,

в результате получают 6-амино-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (4,815 г).

ИК (Нуйол): 3450, 3350, 1690 (перегиб), 1680, 1650, 1630, 1610 см^{-1} ;

(2) Раствор ацетилхлорида (0,604 г) в метиленхлориде (5 мл) по каплям добавляют в раствор 6-амино-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (1,526 г) и N,N-диметиланилина (1,016 г) в метиленхлориде (15 мл) при охлаждении льдом в течение 10 мин и перемешивают еще в течение 20 мин. Смесь разбавляют хлороформом, промывают последовательно 10%-ным раствором хлористо-водородной кислоты, водой и соляным раствором, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом. Остаточное твердое вещество подвергают перекристаллизации из метанола. В результате получают 6-ацетамидо-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (1,64 г).

ИК (Нуйол): 3300, 1695, 1640 (широкий), 590 см^{-1} ;

(3) аналогично процедуре 1 получают 6-ацетамидо-3-диметиламинометил-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин;

ИК (Нуйол): 3250, 1675, 1665, 1640, 1585, 1540 (перегиб), 1535 см^{-1} .

Процедура 20. (1) Раствор пропионилхлорида (1,018 г) в хлороформе (5 мл) добавляют по каплям в раствор 6-оксо-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (1,09 г), N,N-диметиланилина (1,513 г) и 4-диметиламинопиридина (0,061 г) в хлороформе (20 мл) при перемешивании и охлаждении льдом в течение 10 мин. После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды смесь выпаривают под вакуумом и остаток растворяют в этилацетате. Раствор последовательно промывают 5%-ным раствором хлористо-водородной кислоты, водой, водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом. В результате получают масло 4-оксо-1-пропионил-6-пропионилокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (1,51 г).

ИК (пленка, NaCl): 1750, 1680, 1655, 1600 см^{-1} ;

(2) аналогично процедуре 1 получают соединение 3-диметиламиномети-

лен-4-оксо-1-пропионил-6-пропионилок-
си-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (1,75 г);

ИК (пленка, NaCl): 1750, 1660,
1620 (широкий) см^{-1} .

Процедура 21. Раствор 6-оксо-4-
оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидро-
хинолина (0,219 г), N,N-диметилформ-
амид диметилацетата (0,476 г), три-
этиламина (0,202 г) в бензоле (4 мл) 10
подвергают дефлегмации при перемеши-
вании в течение 2,5 ч, а затем при-
мерно 3/4 растворителя медленно от-
гоняют дистилляцией при атмосферном
давлении. В остаток добавляют не-
большой объем бензола и снова отгоня-
ют растворитель. Полученное в резуль-
тате твердое вещество собирают филь-
трацией и получают неочищенный про-
дукт.

Неочищенный продукт подвергают
хроматографии на силикагеле (10 г)
с использованием хлороформа, а затем
колонну элюируют смесью хлороформа
и метанола (30:1), с тем чтобы полу-
чить две фракции.

Первую фракцию выпаривают под ва-
куумом, в результате чего получают
3-диметиламинометилден-6-метокси-4-
оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидро-
хинолин (0,09 г).

Физические данные этого соедине-
ния идентичны данным целевого сое-
динения из процедуры 7(2).

Вторую фракцию выпаривают под ва-
куумом, в результате чего получают
3-диметиламинометилден-6-окси-4-оксо-
1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохино-
лина (0,19 г).

ИК (Нуйол): 3100 (широкий), 1660,
1610, 1540 (широкий) см^{-1} .

Процедура 22. Аналогично процеду-
рам 1-2 получают соединение 6-хлор-
3-диметиламинометилден-1-метил-4-ок-
со-1,2,3,4-тетрагидрохинолин. Т.пл.
122-125°C (после перекристаллизации
из смеси бензола и н-гексана).

1) Процедура 23. (1) Аналогично про-
цедуре 4(1) получают соединение 6-
хлор-1-(3-метоксипропионил)-4-оксо-
1,2,3,4-тетрагидрохинолин. Т.пл.
91-93°C (после перекристаллизации из
смеси этилацетата и н-гексана);

(2) аналогично процедурам 1-2 по-
лучают соединение 6-хлор-3-диметил-
аминометилден-1-(3-метоксипропионил)-
4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

ИК (Нуйол): 1640 (перегиб), 1626,
1583, 1559, 1530 см^{-1} .

Процедура 24. Смесь 6-хлор-4-оксо-
1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохиноли-
на (200,5 г) и 1,5-дiazобиккло(5,4,
0)ундецен-5 (384,9 г) в этилформиате
(400,9 г) нагревают до 55°C при
перемешивании и выдерживают при этой
температуре в течение 7 ч, а затем
разбавляют холодной водой (450 мл).
Смесь последовательно промывают ди-
изопропиловым простым эфиром и этил-
ацетатом, а затем подкисляют водный
слой хлористо-водородной кислотой при
охлаждении льдом. Полученный осадок
собирают фильтрацией и сушат. В ре-
зультате получают 6-хлор-3-оксимети-
лен-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетра-
гидрохинолин (168,29 г).

ИК (Нуйол): 3350, 1680 см^{-1} .

20 Фильтрат экстрагируют этилацетатом,
экстракт промывают водой, сушат над
сульфатом магния и выпаривают под ва-
куумом. В остаток добавляют диизо-
пропиловый простой эфир и смесь пере-
мешивают при комнатной температуре
в течение 10 мин. Полученный порошок
собирают фильтрацией и сушат. В ре-
зультате получают 6-хлор-1-формил-3-
оксиметилден-4-оксо-1,2,3,4-тетрагид-
рохинолин (6 г).

30 ИК (Нуйол): 1690, 1680, 1460,
1200, 830 см^{-1} .

Приводимые ниже примеры иллюстри-
руют получение целевых соединений.

П р и м е р 1. Раствор 6-хлор-3,4-
дигидро-3-диметилиминометилден-4-ок-
со-2Н-1-бензопирана (1,188 г), гидра-
та гидразина (0,325 г) и уксусной
кислоты (0,39 г) в смеси хлороформа
(10 мл) и метанола (20 мл) перемеши-
вают в течение ночи при комнатной
температуре, а затем выпаривают под
вакуумом. Остаточное твердое веще-
ство промывают водой, сушат и подвер-
гают перекристаллизации из этилаце-
тата. В результате получают 8-хлор-
1,4-дигидро-(1)-бензопирано(4,3-с)
пирозол (0,95 г). Т.пл. 175-176°C
(после перекристаллизации из этилаце-
тата).

50 ИК (Нуйол): 3100, 1590, 1460,
1385, 1380, 1360 см^{-1} .

П р и м е р 2. Раствор 6-хлор-
3,4-дигидро-3-диметиламинометилден-4-
оксо-2Н-1-бензопирана (1,425 г),
метилгидразина (0,359 г) и уксусной
кислоты (0,468 г) в смеси хлороформа
(10 мл) и метанола (20 мл) перемеши-
вают в течение ночи при комнатной

температуре, а затем выпаривают под вакуумом. К остатку добавляют этилацетат, последовательно промывают водным раствором бикарбоната натрия, водой и соляно-кислым раствором, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом.

Остаточное твердое вещество подвергают перекристаллизации из диизопропилового простого эфира. В результате получают 8-хлор-1-метил-1,4-дигидро-(1)-бензопирано(4,3-с)пиразол (0,92 г). Т.пл. 80,5-81°C (после перекристаллизации из диизопропилового простого эфира).

ИК (Нуйол): 1525, 1460, 1420, 1380, 1370, 1330 см⁻¹.

Пример 3. Раствор 6-хлор-3-диметиламинометил-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (19,0 г), метилгидразина (5,13 мл) и уксусной кислоты (11,1 мл) в смеси метанола (700 мл) и тетрагидрофурана (700 мл) перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем в реакционный раствор добавляют уксусную кислоту (5,0 мл), растворитель выпаривают под вакуумом. К остатку добавляют насыщенный водный раствор кислого карбоната натрия (200 мл) и экстрагируют смесь этилацетатом (200 мл). Экстракт дважды промывают водой (100 мл), сушат над сульфатом магния, выпаривают под вакуумом, получают желтый порошок (17,8 г), который подвергают перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана. В результате получают 8-хлор-4,5-дигидро-1-метил-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин 14,7 г в виде светло-желтых призм. Т.пл. 129-130°C.

ИК (Нуйол): 1665 см⁻¹.

Пример 4. Раствор метилгидразина (0,331 г) в хлороформе (30 мл) добавляют в смесь 3-диметиламинометил-6-нитро-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (1,818 г) и уксусной кислоты (0,468 г) в метаноле (30 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. В эту смесь добавляют уксусную кислоту (2 мл) и выпаривают под вакуумом. Остаточное твердое вещество промывают этилацетатом. В результате получают целевое соединение (1,06 г).

Промывочную жидкость выпаривают под вакуумом, остаток подвергают очистке при помощи хроматографической колонны на силикагеле (30 г) с использованием хлороформа в качестве элюента. В результате получают фракции, содержащие целевое соединение.

Эти фракции соединяют вместе и концентрируют под вакуумом, получают твердое вещество, которое подвергают перекристаллизации из смеси хлороформа и этилацетата, в результате чего получают 4,5-дигидро-1-метил-8-нитро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин (1,395 г). Т.пл. 180,5-182,5°C

ИК (Нуйол): 1665, 1510, 1340 см⁻¹.

Пример 5. Хлороформ (50 мл)

добавляют в смесь 3-диметиламинометил-6-нитро-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (3,03 г), гидрата гидразина (0,6 г) и уксусной кислоты (0,78 г) в метаноле (50 мл), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, добавляют уксусную кислоту (2 мл) и выпаривают под вакуумом. Остаточное твердое вещество промывают водой, сушат и подвергают перекристаллизации из смеси хлороформа и метанола. В результате получают 4,5-дигидро-8-нитро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин (2,53 г). Т.пл. 219-221°C.

ИК (Нуйол): 3260, 1665, 1615, 1595, 1515, 1340 см⁻¹.

Пример 6. Смесь 3-диметиламинометил-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (2,838 г), гидрата гидразина (0,66 г) и уксусной кислоты (0,792 г) в метаноле (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, добавляют уксусную кислоту (1 мл) и выпаривают под вакуумом. Остаток растворяют в этилацетате, промывают последовательно водным раствором бикарбоната натрия, водой и соляно-кислым раствором, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом. Остаток подвергают перекристаллизации из этилацетата. В результате получают 4,5-дигидро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин (1,77 г). Т.пл. 129,5-131°C.

Пример 7. Следующие соединения получают так же, как в примерах 1-6:

(1) 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл.

201–203°C (после перекристаллизации из смеси хлороформа, метанола и диэтилового простого эфира);

ИК (Нуйол): 3280, 1663 см⁻¹;

(2) 8-хлор-4,5-дигидро-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 177–180°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 3284, 1619 см⁻¹;

(3) 8-хлор-4,5-дигидро-1-изопропил-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 106–107°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1660, 1650 см⁻¹;

(4) 8-хлор-4,5-дигидро-1-(2-диметиламиноэтил)-5-пропинил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 99–101°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1650 см⁻¹;

(5) 8-хлор-4,5-дигидро-5-(2,3-диметилпентаноил)-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 169–170,5°C после перекристаллизации из смеси этилацетата и диэтилового простого эфира;

ИК (Нуйол): 3300, 1655 (перегиб), 1645 см⁻¹;

(6) 8-хлор-4,5-дигидро-5-этансульфонил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 159–161°C (после перекристаллизации из диэтилового простого эфира);

ИК (Нуйол): 3340, 1600, 1350, 1330, 1150, 1145 см⁻¹;

(7) 8-хлор-4,5-дигидро-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ИК (Нуйол): 3400, 3370, 3140, 1620 см⁻¹;

(8) 8-хлор-4,5-дигидро-5-миристоил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 93–94°C;

ИК (Нуйол): 3200, 1630, 1600 см⁻¹;

(9) 8-хлор-4,5-дигидро-5-метансульфонил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 171,5–172,5°C;

ИК (Нуйол): 3350, 3150, 1605 см⁻¹;

(10) 8-хлор-4,5-дигидро-5-этилкарбамоил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 214–215°C (после перекристаллизации из смеси этанола и этилацетата);

ИК (Нуйол): 3150 (широкий), 1625 (широкий), 1580, 1540 см⁻¹;

(11) 8-хлор-4,5-дигидро-5-этоксикарбонил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 232–233°C (разложение) (после

перекристаллизации из смеси этанола и этилацетата);

ИК (Нуйол): 3300, 1695, 1605 см⁻¹;

(12) 8-хлор-5-циклопропилкарбонил-4,5-дигидро-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 191–193°C (после перекристаллизации из этилацетата);

ИК (Нуйол): 3300, 1640, 1600 см⁻¹;

(13) 4,5-дигидро-8-окси-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 245,5–247°C (после перекристаллизации из смеси метанола и хлороформа);

(14) 4,5-дигидро-8-(N-метил-N-метилсульфониламино)-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 216–218°C (после перекристаллизации из смеси хлороформа и метанола);

ИК (Нуйол): 3240, 1625 см⁻¹;

(15) 4,5-дигидро-8-метокси-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 132,5–134°C;

ИК (Нуйол): 3200, 1625, 1495 см⁻¹;

(16) 8-ацетамидо-4,5-дигидро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 235–237,5°C (разложение);

ИК (Нуйол): 3200 (широкий), 1670, 1640, 1610, 1600 см⁻¹;

(17) 8,9-дихлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 179–180°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 3210, 1660 см⁻¹;

(18) 6,8-дихлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 221–222°C (после перекристаллизации из смеси этанола и н-гексана);

ИК (Нуйол): 3250, 1650 см⁻¹;

(19) 7,8-дихлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 245–246°C (после перекристаллизации из тетрагидрофурана);

ИК (Нуйол): 3250, 1655 см⁻¹;

(20) 9-хлор-4,5-дигидро-8-метоксикарбонилметокси-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ИК (Нуйол): 3250, 1765, 1650 см⁻¹;

(21) 4,5-дигидро-8-метоксикарбонилметокси-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ИК (Нуйол): 3325, 1740, 1640, 1620 см⁻¹;

(22) 4,5-дигидро-8-метил-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 164,5–166°C (после перекристаллизации из этилацетата);

(23) 8-(4-хлорфенокси)-4,5-дигидро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 161-162°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 3280, 1625 см⁻¹;

(24) 8-хлор-4,5-дигидро-1-этил-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 112-113°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1650 см⁻¹;

(25) 8-хлор-4,5-дигидро-1-(2-оксизтил)-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 145-147°C;

ИК (Нуйол): 3325, 1660 см⁻¹.

Пример 8. (1) Раствор 6-хлор-3-диметиламинометилена-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (2,00 г), 1-трет-бутоксикарбонил-1-метилгидразина (1,50 г) и уксусной кислоты (1,20 мл) в метаноле (100 мл) и тетрагидрофуране (100 мл) подвергают дефлегмации в течение 9 ч при перемешивании. В смесь добавляют 1-трет-бутоксикарбонил-1-метилгидразин (1,50 г). Перемешивание продолжают в течение 8 ч в условиях дефлегмации. После выпаривания растворителя под вакуумом в смесь добавляют насыщенный водный раствор кислого карбоната натрия (15 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл). Экстракт промывают водой, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом. Остаток (3,90 г) подвергают хроматографии на силикагеле с использованием хлороформа в качестве элюента. В результате получают 3-(2-третичн.-бутоксикарбонил-2-метилгидразино)метилена-6-хлор-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2,10 г) в виде желтого аморфного материала.

ИК (Нуйол): 1720, 1670 см⁻¹;

(2) 36,7%-ный этанольный раствор хлористого водорода (0,10 мл) добавляют в раствор 3-(2-трет-бутоксикарбонил-2-метилгидразино)метилена-6-хлор-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (150 мг) в этаноле (3,0 мл) при температуре -4°C и перемешивают в течение часа при такой же температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч в смесь добавляют 36,7%-ный этанольный раствор хлористого водорода (0,50 мл) и продолжают переме-

шивание еще в течение 1,5 ч. Растворитель выпаривают под вакуумом, в остаток добавляют насыщенный водный раствор кислого карбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом, промывают водой и сушат над сульфатом магния. Растворитель выпаривают под вакуумом. Получают ярко-коричневый порошок (110 мг), который подвергают перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана. В результате получают чистый 8-хлор-4,5-дигидро-1-метил-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 127-128°C.

ИК (Нуйол): 1665 см⁻¹.

Пример 9. Метилйодид (1,12 мл) добавляют в суспензию 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолина (4,00 г) и карбоната калия (2,24 г) в N,N-диметилформамиде (55 мл). После перемешивания в течение 12 ч при комнатной температуре температуру смеси доводят до 70°C, а затем перемешивают в течение еще часа.

После того как растворитель выпаривают под вакуумом, в остаток добавляют воду (100 мл), полученную в результате смесь экстрагируют этилацетатом (40 мл). Экстракт промывают водой, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом. Получают бледно-желтый порошок, который подвергают перекристаллизации два раза из смеси этилацетата и н-гексана. В результате получают 8-хлор-4,5-дигидро-2-метил-5-пропионил-2Н-пиразоло(4,3-с)хинолин (1,70 г) в виде бледно-желтых призм. Т.пл. 137-138°C.

ИК (Нуйол): 1635 см⁻¹.

Пример 10. Следующие соединения получают так же, как в примере 9:

(1) 8-хлор-4,5-дигидро-2-этил-5-пропионил-2Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 115-116°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1650 см⁻¹;

(2) 8-хлор-4,5-дигидро-2-изопропил-5-пропионил-2Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 113-114°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1650 см⁻¹;

(3) 8-хлор-4,5-дигидро-2-аллил-5-пропионил-2Н-пиразоло(4,3-с)хинолин.

Т.пл. 107-108°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1635 см⁻¹;

(4) 8-хлор-4,5-дигидро-2-пропаргил-5-пропионил-2Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 111-112°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 3225, 2125, 1631 см⁻¹;

(5) 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-2-(2-метоксиэтил)-2Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 88-89°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1645 см⁻¹;

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,10 (3Н, триплет, I=8 Гц), 2,40 (2Н, квартет, I=8 Гц), 3,34 (3Н, синглет), 3,78 (2Н, триплет, I=5 Гц), 4,32 (2Н, триплет, I=5 Гц), 4,90 (2Н, синглет), 7,26 (1Н, дублет, I=1,5 Гц), 7,27 (1Н, синглет), 7,38 (1Н, синглет), 7,89 (1Н, дублет, I=1,5 Гц);

(6) 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-2-(2-оксопропил)-2Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 131-132°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1725, 1645 см⁻¹;

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,05 (3Н, триплет, I=7 Гц), 2,13 (3Н, синглет), 2,41 (2Н, квартет, I=7 Гц), 4,88 (4Н, синглет), 7,20 (1Н, дублет, I=1,5 Гц), 7,22 (1Н, синглет), 7,25 (1Н, синглет), 7,78 (1Н, дублет, I=1,5 Гц);

(7) 8-хлор-4,5-дигидро-2-этоксикарбонилметил-5-пропионил-2Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 106-107°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1750, 1635 см⁻¹;

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,10 (3Н, триплет, I=7 Гц), 1,28 (3Н, триплет, I=7 Гц), 2,44 (2Н, квартет, I=7 Гц), 4,20 (2Н, квартет, I=7 Гц), 4,92 (4Н, синглет), 7,22 (1Н, дублет, I=1,5 Гц), 7,23 (1Н, синглет), 7,35 (1Н, синглет), 7,85 (1Н, дублет, I=1,5 Гц);

(8) 8-хлор-4,5-дигидро-2-(2)-N,N-диметиламино(этил)-5-пропионил-2Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 80-82°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1655 см⁻¹;

(9) 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-2-н-тетрадецил-2Н-пиразоло(4,3-с)

хинолин. Т.пл. 65-66°C (после перекристаллизации из диизопропилового простого эфира);

ИК (Нуйол): 1650 см⁻¹;

(10) 2-бензил-8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-2Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 115-117°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1650 см⁻¹;

(11) 8-хлор-4,5-дигидро-1-аллил-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,10 (3Н, триплет, I=7 Гц), 2,45 (2Н, квартет, I=7 Гц), 4,68-5,38 (4Н, мультиплет), 4,82 (2Н, синглет), 5,77-6,40 (1Н, мультиплет), 7,32 (1Н, дублет, I=1,5 Гц), 7,33 (1Н, синглет), 7,43 (1Н, синглет), 7,53 (1Н, дублет, I=1,5 Гц);

(12) 8-хлор-4,5-дигидро-1-этоксикарбонилметил-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,13 (3Н, триплет, I=7 Гц), 1,28 (3Н, триплет, I=7 Гц), 2,44 (2Н, квартет, I=7 Гц), 4,33 (2Н, квартет, I=7 Гц), 4,87 (2Н, синглет), 5,18 (2Н, синглет), 7,35 (3Н, синглет), 7,47 (1Н, синглет);

(13) 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1-(2-оксопропил)-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,12 (3Н, триплет, I=7 Гц), 2,46 (2Н, квартет, I=7 Гц), 3,35 (3Н, синглет), 3,92 (2Н, триплет, I=5 Гц), 4,55 (2Н, триплет, I=5 Гц), 4,80 (2Н, синглет), 7,30 (1Н, дублет, I=2 Гц), 7,32 (1Н, синглет), 7,43 (1Н, синглет), 7,93 (1Н, дублет, I=2 Гц);

(14) 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1-н-тетрадецил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl₃, δ): 0,73-2,10 (24Н, мультиплет), 1,13 (3Н, триплет, I=8 Гц), 2,42 (2Н, квартет, I=8 Гц), 4,40 (2Н, триплет, I=7 Гц), 4,82 (2Н, синглет), 7,32 (1Н, дублет), 7,37 (1Н, синглет), 7,40 (1Н, синглет), 7,55 (1Н, дублет);

(15) 8-хлор-4,5-дигидро-1-метил-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,10 (3Н, триплет, I=7 Гц), 2,44 (2Н, квартет, I=7 Гц), 4,13 (3Н, синглет), 4,78 (2Н, синглет), 7,28 (1Н, дублет, I=2 Гц);

7,30 (1H, синглет), 7,33 (1H, синглет), 7,55 (1H, дублет, I=2 Гц);

(16) 8-хлор-4,5-дигидро-1-этил-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,10 (3H, триплет, I=7,5 Гц); 1,55 (3H, триплет, I=6 Гц), 2,44 (2H, квартет, I=7,5 Гц), 4,42 (2H, квартет, I=6 Гц), 4,77 (2H, синглет), 7,30 (1H, дублет, I=2 Гц), 7,32 (1H, синглет), 7,37 (1H, синглет), 7,50 (1H, дублет, I=2 Гц);

(17) 8-хлор-4,5-дигидро-1-изопропил-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,13 (3H, триплет, I=7 Гц), 1,63 (6H, дублет, I=7 Гц), 2,51 (2H, квартет, I=7 Гц), 4,85 (2H, синглет), 4,95 (1H, септет, I=7 Гц), 7,40 (1H, дублет, I=2 Гц), 7,43 (1H, синглет), 7,53 (1H, синглет), 7,62 (1H, дублет, I=2 Гц);

(18) 8-хлор-4,5-дигидро-1-(2)-N,N-диметиламино(этил)-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,13 (3H, триплет, I=7 Гц), 2,35 (6H, синглет), 2,49 (2H, квартет, I=7 Гц), 2,90 (2H, триплет, I=7 Гц), 4,57 (2H, триплет, I=7 Гц), 4,87 (2H, синглет), 7,42 (1H, дублет, I=2 Гц), 7,43 (1H, синглет), 7,52 (1H, синглет), 7,87 (1H, дублет, I=2 Гц).

Пример 11. Раствор 4,5-дигидро-8-нитро-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолина (1,36 г) в метаноле (250 мл) подвергают гидрогенизации над 5%-ным палладием на угле (0,4 г) при атмосферном давлении и температуре окружающей среды. После того как абсорбируется теоретическое количество водорода, катализатор отделяют фильтрацией, фильтрат выпаривают под вакуумом. Остаточное твердое вещество подвергают перекристаллизации из смеси метанола и хлороформа. В результате получают 8-амино-4,5-дигидро-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин (0,981 г). Т.пл. 218-220°C (после перекристаллизации из смеси хлороформа и метанола).

ИК (Нуйол): 3310, 3170 (широкий), 1625 (широкий) см^{-1} .

Пример 12. Так же, как в примере 11, получают 8-амино-4,5-дигидро-1-метил-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 178-179,5°C;

ИК (Нуйол): 3380, 3340, 3220, 1650 (перегиб), 1640, 1615 см^{-1} .

Пример 13. Раствор гидрата окиси натрия (0,32 г) в воде (4 мл) добавляют в смесь 4,5-дигидро-8-метоксикарбонилметокси-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолина (1,26 г) в метаноле (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч раствор выпаривают под вакуумом, остаток растворяют в водном растворе бикарбоната натрия. Раствор промывают этилацетатом и подкисляют 10%-ным раствором хлористо-водородной кислоты при охлаждении льдом и перемешивании. Полученный в результате осадок собирают фильтрацией, промывают водой и подвергают перекристаллизации из метанола. В результате получают 8-карбоксиметокси-4,5-дигидро-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин (1,05 г). Т.пл. 207-208,5°C (разложение);

ИК (Нуйол): 3200, 1730, 1660, 1620 см^{-1} .

Пример 14. Раствор гидрата окиси натрия (5,00 мл) добавляют в раствор 8-хлор-4,5-дигидро-2-этоксикарбонилметил-5-пропионил-2H-пиразоло(4,3-с)хиолина (1,70 г) в метаноле (50,0 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После выпаривания растворителя под вакуумом в остаток добавляют раствор хлористо-водородной кислоты (15,0 мл) и этилацетат (5,0 мл). Образующийся осадок собирают фильтрацией и промывают водой, получают белый порошок (1,55 г), который подвергают перекристаллизации из смеси этанола и н-гексана. В результате получают 8-хлор-4,5-дигидро-2-карбоксиметил-5-пропионил-2H-пиразоло(4,3-с)хиолин (1,40 г) в виде бесцветных призм. Т.пл. 125°C,

ИК (Нуйол): 3360, 1720, 1630 см^{-1} .

Пример 15. Следующие соединения получают так же, как в примерах 1-6:

(1) 8-хлор-4,5-дигидро-5-метил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 148-149°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 3145 см^{-1} ;

(2) 8-хлор-4,5-дигидро-5-(3-метоксипропионил)-1-метил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин. Т.пл. 144-146°C

(после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1647 (перегиб), 1522 см^{-1} ;

(3) 8-хлор-4,5-дигидро-1-пропаргил-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,14 (3Н, триплет, $I=7$ Гц), 2,46 (2Н, квартет, $I=7$ Гц), 2,59 (1Н, дублет, $I=3$ Гц), 4,86 (2Н, синглет), 5,18 (2Н, дублет, $I=3$ Гц), 7,39 (1Н, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,40 (1Н, синглет), 7,47 (1Н, синглет) и 7,87 (1Н, дублет, $I=1,5$ Гц);

(4) 8-хлор-5-циклопропилкарбонил-4,5-дигидро-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 0,62-1,13 (2Н, мультиплет), 1,13-1,48 (2Н, мультиплет), 1,45-2,07 (1Н, мультиплет), 4,13 (3Н, синглет), 4,82 (2Н, синглет), 7,28 (1Н, двойной дублет, $I=2,8$ Гц), 7,37 (1Н, синглет), 7,43 (1Н, дублет, $I=8$ Гц) и 7,57 (1Н, дублет, $I=2$ Гц);

(5) 8-хлор-4,5-дигидро-5-метилсульфонил-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 2,42 (3Н, синглет), 4,18 (3Н, синглет), 4,85 (2Н, синглет), 7,48 (2Н, синглет) и 7,73 (2Н, широкий синглет);

(6) 8-хлор-4,5-дигидро-5-этоксикарбонил-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,32 (3Н, триплет, $I=7$ Гц), 4,17 (3Н, синглет), 4,35 (2Н, триплет, $I=7$ Гц), 4,87 (2Н, синглет), 7,35 (1Н, дублет, $I=2$ Гц), 7,37 (1Н, синглет), 7,55 (1Н, дублет, $I=2$ Гц) и 7,57 (1Н, синглет);

(7) 8-хлор-4,5-дигидро-5-этилкарбамоил-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,02 (3Н, триплет, $I=7$ Гц), 2,80-3,27 (2Н, мультиплет), 4,08 (3Н, синглет), 4,58 (2Н, синглет), 6,73 (1Н, широкий триплет, $I=5$ Гц), 7,33 (1Н, синглет), 7,35 (1Н, дублет, $I=2$ Гц), 7,37 (1Н, синглет) и 7,68 (1Н, дублет, $I=2$ Гц).

Пример 16. Следующие соединения получают так же, как в примере 9:

(1) 8-хлор-4,5-дигидро-1-пропаргил-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 148-149°C (после пе-

рекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана).

ИК (Нуйол): 3246, 2116, 1649 см^{-1} ;

(2) 2-(2-бутинил)-8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-2Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 127-129°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 2226, 1641 см^{-1} ;

(3) 8-хлор-4,5-дигидро-5-(3-метоксипропионил)-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 2,63 (2Н, триплет, $I=6$ Гц), 3,27 (3Н, синглет), 3,50 (2Н, триплет, $I=6$ Гц), 4,13 (3Н, синглет), 4,80 (2Н, синглет), 7,27 (1Н, дублет, $I=2$ Гц), 7,28 (1Н, синглет), 7,37 (1Н, синглет) и 7,50 (1Н, дублет, $I=2$ Гц);

(4) 8-хлор-5-циклопропилкарбонил-4,5-дигидро-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 0,62-1,13 (2Н, мультиплет), 1,13-1,48 (2Н, мультиплет), 1,45-2,07 (1Н, мультиплет), 4,13 (3Н, синглет), 4,82 (2Н, синглет), 7,28 (1Н, двойной дублет, $I=2,8$ Гц), 7,37 (1Н, синглет), 7,43 (1Н, дублет, $I=8$ Гц) и 7,57 (1Н, дублет, $I=2$ Гц);

(5) 8-хлор-4,5-дигидро-5-метилсульфонил-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 2,42 (3Н, синглет), 4,18 (3Н, синглет), 4,85 (2Н, синглет), 7,48 (2Н, синглет) и 7,73 (2Н, широкий синглет);

(6) 8-хлор-4,5-дигидро-5-этоксикарбонил-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,32 (3Н, триплет, $I=7$ Гц), 4,17 (3Н, синглет), 4,35 (2Н, триплет, $I=7$ Гц), 4,87 (2Н, синглет), 7,35 (1Н, дублет, $I=2$ Гц), 7,37 (1Н, синглет), 7,55 (1Н, дублет, $I=2$ Гц) и 7,57 (1Н, синглет);

(7) 8-хлор-4,5-дигидро-5-этилкарбамоил-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,02 (3Н, триплет, $I=7$ Гц), 2,80-3,27 (2Н, мультиплет), 4,08 (3Н, синглет), 4,58 (2Н, синглет), 6,73 (1Н, широкий триплет, $I=5$ Гц), 7,33 (1Н, синглет), 7,35 (1Н, дублет, $I=2$ Гц), 7,37 (1Н, синглет) и 7,68 (1Н, дублет, $I=2$ Гц).

Пример 17. Циклопропанкарбонилхлорид (1,5 мл) добавляют по кап-

лям в смесь N,N-диметиланилина (2,4 мл), 4-диметиламинопиридина (5,0 мг) и 8-хлор-4,5-дигидро-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолина (2,0 г) в хлороформе (20 мл) при температуре 0°C и перемешивают смесь при этой температуре в течение 2 ч. После выпаривания растворителя под вакуумом остаток смешивают с 5%-ным раствором хлористо-водородной кислоты, насыщенным водным раствором кислого карбоната натрия и водой, а затем сушат над сульфатом магния. Растворитель выпаривают под вакуумом. Получают ярко-коричневый порошок (2,0 г), который подвергают перекристаллизации из смеси н-гексана и этилацетата. В результате получают 8-хлор-5-циклопропилкарбонил-4,5-дигидро-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин в виде бесцветных призм. Т.пл. от 146 до 150°C.

ИК (Нуйол): 1647 см⁻¹.

Пример 18. Следующие соединения получают так же, как в примере 17:

(1) 8-хлор-4,5-дигидро-5-метилсульфонил-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 179-183°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1594, 1340, 1162 см⁻¹;

(2) 8-хлор-4,5-дигидро-5-этоксикарбонил-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 124-125°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 1686, 1600, 1523 см⁻¹;

(3) 8-хлор-4,5-дигидро-5-этилкарбамоил-1-метил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин. Т.пл. 177-178°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана);

ИК (Нуйол): 3306, 1635, 1598 см⁻¹;

(4) 8-хлор-4,5-дигидро-1-метил-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,10 (3Н, триплет, I=7 Гц), 2,44 (2Н, квартет, I=7 Гц), 4,13 (3Н, синглет), 4,78 (2Н, синглет), 7,28 (1Н, дублет, I=2 Гц), 7,30 (1Н, синглет), 7,33 (1Н, синглет), 7,55 (1Н, дублет, I=2 Гц);

(5) 4,5-дигидро-1-метил-8-нитро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,02 (3Н, триплет, I=7 Гц), 2,57 (2Н, квартет,

I=7 Гц), 4,21 (3Н, синглет), 4,86 (2Н, синглет), 7,50 (1Н, синглет), 7,86 (1Н, дублет, I=8 Гц), 7,23 (1Н, двойной дублет, I=2,8 Гц), 8,51 (1Н, дублет, I=2 Гц);

(6) 4,5-дигидро-8-нитро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,03 (3Н, триплет, I=7 Гц), 2,58 (2Н, квартет, I=7 Гц), 4,91 (2Н, синглет), 7,72 (1Н, синглет), 7,80 (1Н, дублет, I=8 Гц), 8,14 (1Н, дублет, I=2,8 Гц), 8,47 (1Н, дублет, I=2 Гц), 13, 14 (1Н, широкий синглет);

(7) 4,5-дигидро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 0,97 (3Н, триплет, I=7 Гц), 2,45 (2Н, квартет, I=7 Гц), 4,83 (2Н, синглет), 7,17-7,9 (5Н, мультиплет), 12,95 (1Н, широкий синглет);

(8) 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 0,97 (3Н, триплет, I=7,6 Гц), 2,46 (2Н, квартет, I=7,6 Гц), 4,85 (2Н, синглет), 7,30 (1Н, двойной дублет, I=1,8; 8,6 Гц), 7,57 (1Н, дублет, I=8,6 Гц), 7,71 (1Н, синглет), 7,74 (1Н, дублет, I=1,8 Гц), 13,05 (1Н, широкий синглет);

(9) 8-хлор-4,5-дигидро-1-изопропил-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,13 (3Н, триплет, I=7 Гц), 1,63 (6Н, дублет, I=7 Гц), 2,51 (2Н, квартет, I=7 Гц), 4,85 (2Н, синглет), 4,95 (1Н, септет, I=7 Гц), 7,40 (1Н, дублет, I=2 Гц), 7,43 (1Н, синглет), 7,53 (1Н, синглет), 7,62 (1Н, дублет, I=2 Гц);

(10) 8-хлор-4,5-дигидро-1-(2-диметиламиноэтил)-5-пропионил-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,13 (3Н, триплет, I=7 Гц), 2,35 (6Н, синглет), 4,57 (2Н, триплет, I=7 Гц), 4,87 (2Н, синглет), 7,42 (1Н, дублет, I=2 Гц), 7,43 (1Н, синглет), 7,52 (1Н, синглет), 7,87 (1Н, дублет, I=2 Гц);

(11) 8-хлор-4,5-дигидро-5-(2,3-диметилпентаноил)-1Н-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 0,63 (3Н, триплет, I=6 Гц), 0,68 (3Н, дублет, I=6 Гц), 1,00 (3Н, дублет, I=6 Гц), рассчитано 0,9-1,8 (3Н, мультиплет), рассчитано 2,6-3,1 (1Н, мультиплет),

4,41 (1H, дублет, $I=14$ Гц), 5,35 (1H, дублет, $I=14$ Гц), 7,40 (2H, широкий синглет), 7,74 (2H, широкий синглет);

(12) 8-хлор-4,5-дигидро-5-этансульфонил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($DMCO-d_6, \delta$): 0,92 (3H, триплет, $I=8$ Гц), 2,80 (2H, квартет, $I=8$ Гц), 4,82 (2H, синглет), 7,34 (1H, двойной дублет, $I=2,9$ Гц), 7,58 (1H, дублет, $I=9$ Гц), 7,77 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 13,13 (1H, широкий синглет);

(13) 8-хлор-4,5-дигидро-5-миристоил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($DMCO-d_6, \delta$): 0,86 (3H, триплет, $I=6$ Гц), 0,95-1,64 (22H, мультиплет); рассчитано: 2,3-2,6 (2H), 4,84 (2H, синглет), 7,32 (1H, двойной дублет, $I=2,8$ Гц), 7,53 (1H, дублет, $I=8$ Гц), 7,72 (2H, широкий синглет), 13,02 (1H, широкий синглет);

(14) 8-хлор-4,5-дигидро-5-метансульфонил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($DMCO-d_6, \delta$): 2,61 (3H, синглет), 4,90 (2H, синглет), 7,45 (1H, двойной дублет, $I=2,9$ Гц), 7,64 (1H, дублет, $I=9$ Гц), 7,80 (1H, синглет), 7,88 (1H, дублет, $I=2$ Гц), рассчитано: 13,0 (1H, широкий синглет);

(15) 8-хлор-4,5-дигидро-5-этилкарбамоил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($DMCO-d_6, \delta$): 1,08 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,86 (рассчитано: 3,3 (2H, мультиплет), 4,69 (2H, синглет), 6,74 (1H, широкий триплет, $I=5$ Гц), 7,23 (1H, двойной дублет, $I=2,8$ Гц), 7,43 (1H, дублет, $I=8$ Гц), 7,66 (2H, дублет, $I=2$ Гц), 13,00 (1H, широкий синглет);

(16) 8-хлор-4,5-дигидро-5-этоксикарбонил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($DMCO-d_6, \delta$): 1,21 (триплет, $I=7$ Гц), 4,16 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 4,81 (2H, синглет), 7,30 (1H, двойной дублет, $I=2,8$ Гц), 7,61 (1H, дублет, $I=8$ Гц), 7,71 (2H, широкий синглет), 13,0 (1H, широкий синглет), 13,0 (1H, широкий синглет);

(17) 8-хлор-5-циклопропилкарбонил-4,5-дигидро-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($DMCO-d_6, \delta$): 0,66-1,13 (4H, мультиплет), 1,63-2,1 (1H, мультиплет), 4,87 (2H, синглет), 7,35 (1H, двойной дублет, $I=2,8$ Гц), 7,58 (1H, дублет, $I=8$ Гц), 7,74 (2H, дублет, $I=2$ Гц), 12,96 (1H, широкий синглет).

(18) 4,5-дигидро-8-окси-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($DMCO-d_6, \delta$): 0,93 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,37 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 4,77 (2H, синглет), 6,68 (1H, двойной дублет, $I=2,8$ Гц), 7,15 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 7,28 (1H, дублет, $I=8$ Гц), 7,63 (1H, широкий синглет), 9,56 (1H, широкий синглет), 12,83 (1H, широкий синглет);

(19) 4,5-дигидро-8-(N-метил-N-метилсульфониламино)-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($DMCO-d_6, \delta$): 1,01 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,49 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 3,0 (3H, синглет), 3,28 (3H, синглет), 4,83 (2H, синглет), 7,29 (1H, двойной дублет, $I=2,8$ Гц), 7,54 (1H, дублет, $I=8$ Гц), 7,66 (1H, синглет), 7,74 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 13,0 (1H, широкий синглет);

(20) 4,5-дигидро-8-метокси-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($DMCO-d_6, \delta$): 0,97 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,39 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 3,85 (3H, синглет), 4,83 (2H, синглет), 6,88 (1H, двойной дублет, $I=2,8$ Гц), 7,32 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 7,42 (1H, дублет, $I=8$ Гц), 7,67 (1H, широкий синглет), 12,92 (1H, широкий синглет);

(21) 8-ацетамидо-4,5-дигидро-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($DMCO-d_6, \delta$): 0,97 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,09 (3H, синглет), 2,42 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 4,79 (2H, синглет), 7,39 (2H, синглет), 7,59 (1H, синглет), 8,02 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 9,93 (1H, синглет), 12,93 (1H, широкий синглет);

(22) 8,9-дихлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($DMCO-d_6, \delta$): 0,97 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,43 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 4,80 (2H, синглет), 7,53 (2H, синглет), 7,75 (1H, синглет), 13,20 (1H, широкий синглет);

(23) 6,8-дихлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($DMCO-d_6, \delta$): 0,96 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,40 (2H, широкий синглет), 4,04 (1H, широкий синглет), 5,60 (1H, широкий синглет), 7,59 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 7,76 (2H, синглет), 13,15 (1H, синглет);

(24) 7,8-дихлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($\text{DMCO}-d_6, \delta$): 1,02 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,54 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 4,87 (2H, синглет), 7,73 (1H, синглет), 7,90 (2H, синглет), 13,11 (1H, синглет);

(25) 9-хлор-4,5-дигидро-8-метокси-карбонилметокси-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($\text{DMCO}-d_6, \delta$): 0,92 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,37 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 3,73 (3H, синглет), 4,76 (2H, синглет), 4,97 (2H, синглет), 7,03 (1H, дублет, $I=9$ Гц), 7,46 (1H, дублет, $I=9$ Гц), 7,70 (1H, синглет), 13,1 (1H, широкий синглет);

(26) 4,5-дигидро-8-метоксикарбонилметокси-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($\text{DMCO}-d_6, \delta$): 0,97 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,42 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 3,76 (3H, синглет), 4,83 (2H, синглет), 4,90 (2H, синглет), 6,62 (1H, двойной дублет, $I=2,9$ Гц), 7,30 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 7,49 (1H, дублет, $I=9$ Гц), 7,68 (1H, синглет); рассчитано: 13,0 (1H, широкий синглет);

(27) 4,5-дигидро-8-метил-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР ($\text{DMCO}-d_6, \delta$): 0,97 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,37 (3H, синглет), рассчитано: 2,2-2,6 (2H, мультиплет), 4,34 (2H, синглет), 7,12 (1H, двойной дублет, $I=2,8$ Гц), 7,38 (1H, дублет, $I=8$ Гц), 7,60 (2H, широкий синглет), 12,90 (1H, широкий синглет);

(28) 8-(4-хлорфенокси)-4,5-дигидро-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,11 (3H, триплет, $I=7,5$ Гц), 2,46 (2H, квартет, $I=7,5$ Гц), 4,94 (2H, синглет), 6,87-7,48 (8H, мультиплет), 12,0 (1H, широкий синглет);

(29) 8-хлор-4,5-дигидро-1-этил-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,10 (3H, триплет, $I=7,5$ Гц), 1,55 (3H, триплет, $I=6$ Гц), 2,44 (2H, квартет, $I=7,5$ Гц), 4,42 (2H, квартет, $I=6$ Гц), 4,77 (2H, синглет), 7,30 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 7,32 (1H, синглет), 7,37 (1H, синглет), 7,50 (1H, дублет, $I=2$ Гц);

(30) 8-хлор-4,5-дигидро-1-(2-оксизетил)-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,10 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,48 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 3,63 (1H, широкий синглет), 4,08-4,33 (2H, мультиплет), 4,53 (2H, триплет, $I=5$ Гц), 4,80 (2H, синглет), 7,30 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,32 (1H, синглет), 7,42 (1H, синглет), 7,72 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(31) 8-хлор-4,5-дигидро-2-метил-5-пропионил-2H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,08 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,43 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 3,93 (3H, синглет), 4,87 (2H, синглет), 7,23 (3H, синглет);

(32) 8-хлор-4,5-дигидро-2-этил-5-пропионил-2H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,08 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 1,50 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,42 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 4,18 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 4,88 (2H, синглет), 7,18 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,20 (1H, синглет), 7,25 (1H, синглет), 7,85 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(33) 8-хлор-4,5-дигидро-2-изопропил-5-пропионил-2H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,17 (3H, триплет, $I=7,5$ Гц), 1,55 (6H, дублет, $I=6$ Гц), 2,45 (2H, квартет, $I=7,5$ Гц), 4,58 (1H, квинтет, $I=6$ Гц), 4,93 (2H, синглет), 7,25 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,27 (1H, синглет), 7,33 (1H, синглет), 7,93 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(34) 8-хлор-4,5-дигидро-2-аллил-5-пропионил-2H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,08 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,48 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 4,75-5,42 (4H, мультиплет), 4,92 (2H, синглет), 5,82-6,45 (1H, мультиплет), 7,25 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,27 (1H, синглет), 7,32 (1H, синглет), 7,92 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(35) 8-хлор-4,5-дигидро-2-пропаргил-5-пропионил-2H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,08 (3H, триплет, $I=7,5$ Гц), 2,37 (2H, квартет, $I=7,5$ Гц), 2,53 (1H, дублет, $I=3$ Гц), 4,90 (2H, синглет), 4,97 (1H, дублет, $I=3$ Гц), 7,25 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,27 (1H, синглет), 7,48 (1H, синглет), 7,83 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(36) 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-2-(2-метоксизетил)-2H-пиразоло(4,3-с)хиолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,10 (3H, триплет, $I=8$ Гц), 2,40 (2H, кватер, $I=8$ Гц), 3,34 (3H, синглет), 3,78 (2H, триплет, $I=5$ Гц), 4,32 (2H, триплет, $I=5$ Гц), 4,90 (2H, синглет), 7,26 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,27 (1H, синглет), 7,38 (1H, синглет), 7,89 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(37) 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-2-(2-оксопропил)-2H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,05 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,13 (3H, синглет), 2,41 (2H, кватер, $I=7$ Гц), 4,88 (4H, синглет), 7,20 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,22 (1H, синглет), 7,25 (1H, синглет), 7,78 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(38) 8-хлор-4,5-дигидро-2-этоксикарбонилметил-5-пропионил-2H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,10 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 1,28 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,44 (2H, кватер, $I=7$ Гц), 4,20 (2H, кватер, $I=7$ Гц), 4,92 (4H, синглет), 7,22 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,23 (1H, синглет), 7,35 (1H, синглет), 7,85 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(39) 8-хлор-4,5-дигидро-2-(2)-N,N-диметиламиноэтил-5-пропионил-2H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,10 (3H, триплет, $I=7,5$ Гц), 2,32 (6H, синглет), 2,43 (2H, кватер, $I=7,5$ Гц), 2,78 (2H, триплет, $I=7$ Гц), 4,23 (2H, триплет, $I=7$ Гц), 4,89 (2H, синглет), 7,21 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,23 (1H, синглет), 7,35 (1H, синглет), 7,85 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(40) 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-2-н-тетрадецил-2H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 0,74-2,0 (24H, мультиплет), 1,10 (3H, триплет, $I=8$ Гц), 2,39 (2H, кватер, $I=8$ Гц), 4,15 (2H, триплет, $I=7$ Гц), 4,92 (2H, синглет), 7,26 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,27 (2H, синглет), 7,91 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(41) 2-бензил-8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-2H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,10 (3H, триплет, $I=7,5$ Гц), 2,44 (2H, кватер, $I=7,5$ Гц), 4,88 (2H, синглет), 5,33 (2H, синглет), 7,25 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,27 (2H, синглет), 7,35 (7H, синглет), 7,93 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(42) 8-хлор-4,5-дигидро-1-аллил-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,10 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,45 (2H, кватер, $I=7$ Гц), 4,68-5,38 (4H, мультиплет), 4,82 (2H, синглет), 5,77-6,40 (1H, мультиплет), 7,32 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,33 (1H, синглет), 7,43 (1H, синглет), 7,53 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(43) 8-хлор-4,5-дигидро-1-этоксикарбонилметил-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,13 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 1,28 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,44 (2H, кватер, $I=7$ Гц), 4,33 (2H, кватер, $I=7$ Гц), 4,87 (2H, синглет), 5,18 (2H, синглет), 7,35 (3H, синглет), 7,47 (1H, синглет);

(44) 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1-(2-оксопропил)-1H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 1,12 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,46 (2H, кватер, $I=7$ Гц), 3,35 (3H, синглет), 3,92 (2H, триплет, $I=5$ Гц), 4,55 (2H, триплет, $I=5$ Гц), 4,80 (2H, синглет), 7,30 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 7,32 (1H, синглет), 7,43 (1H, синглет), 7,93 (1H, дублет, $I=2$ Гц);

(45) 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1-н-тетрадецил-1H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР (CDCl_3, δ): 0,73-2,10 (24H, мультиплет), 1,13 (3H, триплет, $I=8$ Гц), 2,42 (2H, кватер, $I=8$ Гц), 4,40 (2H, триплет, $I=7$ Гц), 4,82 (2H, синглет), 7,32 (1H, дублет), 7,37 (1H, синглет), 7,40 (1H, синглет), 7,55 (1H, дублет);

(46) 8-карбоксиметокси-4,5-дигидро-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР ($\text{DMCO}-d_6, \delta$): 0,96 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,42 (2H, кватер, $I=7$ Гц), 4,76 (2H, синглет), 4,81 (2H, синглет), 6,87 (1H, двойной дублет, $I=3,8$ Гц), 7,26 (1H, дублет, $I=3$ Гц), 7,45 (1H, дублет, $I=8$ Гц), 7,63 (1H, синглет);

(47) 8-хлор-4,5-дигидро-2-карбоксиметил-5-пропионил-2H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР ($\text{DMCO}-d_6, \delta$): 0,98 (3H, триплет, $I=8$ Гц), 2,47 (2H, кватер, $I=8$ Гц), 4,86 (2H, синглет), 5,03 (2H, синглет), 7,36 (1H, двойной дублет, $I=3$ Гц, 9 Гц), 7,59 (1H,

дублет, $I=9$ Гц), 7,69 (1H, дублет, $I=3$ Гц), 7,74 (1H, синглет), 11,33 (1H, широкий синглет);

(48) 8-хлор-4,5-дигидро-5-(3-метоксипропионил)-1-метил-1H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР ($CDCl_3$, δ): 2,63 (2H, триплет, $I=6$ Гц), 3,27 (3H, синглет), 3,50 (2H, триплет, $I=6$ Гц), 4,13 (3H, синглет), 4,80 (2H, синглет), 7,27 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 7,28 (1H, синглет), 7,37 (1H, синглет) и 7,50 (1H, дублет, $I=2$ Гц);

(49) 8-хлор-4,5-дигидро-1-пропаргил-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР ($CDCl_3$, δ): 1,14 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 2,46 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 2,59 (1H, дублет, $I=3$ Гц), 4,86 (2H, синглет), 5,18 (2H, дублет, $I=3$ Гц), 7,39 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц), 7,40 (1H, синглет), 7,47 (1H, синглет) и 7,87 (1H, дублет, $I=1,5$ Гц);

(50) 2-(2-бутинил)-8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-2H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР ($CDCl_3$, δ): 1,10 (3H, триплет, $I=7$ Гц), 1,90 (3H, дублет, $I=2$ Гц), 2,44 (2H, квартет, $I=7$ Гц), 4,90 (2H, синглет), 4,92 (2H, квартет, $I=2$ Гц), 7,18 (1H, синглет), 7,20 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 7,45 (1H, синглет) и 7,83 (1H, дублет, $I=2$ Гц);

(51) 8-хлор-4,5-дигидро-5-формил-1-метил-1H-пиразоло(4,3-с)хинолин;

ЯМР ($CDCl_3$, δ): 4,20 (3H, синглет), 4,86 (2H, синглет), 7,36 (1H, синглет), 7,03-7,46 (2H, мультиплет), 7,62 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 8,47 (1H, синглет).

Пример 19. Метилгидразин (30,56 г) по каплям добавляют в смесь 6-хлор-3-оксиметилен-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (160,3 г) и уксусной кислоты (75,8 мл) в метаноле (1,6 л) при перемешивании и охлаждении в течение 10 мин. После перемешивания в течение часа при комнатной температуре смесь фильтруют отсасыванием, фильтрат выпаривают под вакуумом после добавления в него уксусной кислоты (160 мл). Остаток нейтрализуют водным раствором гидрата окиси натрия при охлаждении льдом. Полученный в результате осадок собирают фильтрацией, промывают водой и подвергают перекристаллизации из водного этанола.

а затем этанола. В результате получают 8-хлор-4,5-дигидро-1-метил-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хинолин (65,84 г). Физические данные для этого соединения идентичны физическим данным для целевого соединения из примера 3.

Пример 20. Метилгидразин (52,5 г) по каплям добавляют в смесь 6-хлор-1-формил-3-оксиметилен-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (276 г) и уксусной кислоты (13 мл) в метаноле (2,76 л) при температуре от 10 до 12°C в течение 10 мин. После перемешивания в течение 1,5 ч при такой же температуре полученный осадок собирают фильтрацией, промывают метанолом и сушат. В результате получают 8-хлор-4,5-дигидро-5-формил-1-метил-1H-пиразоло(4,3-с)хинолин (174 г).

Фильтрат выдерживают в течение ночи при комнатной температуре, полученный осадок собирают фильтрацией, промывают метанолом и сушат. В результате получают 8-хлор-4,5-дигидро-5-формил-1-метил-1H-пиразоло(4,3-с)хинолин (22,9 г).

ИК (Нуйол): 1675 (перегиб), 1665, 1470, 1460 (перегиб) cm^{-1} ;

ЯМР ($CDCl_3$, δ): 4,20 (3H, синглет), 4,86 (2H, синглет), 7,36 (1H, синглет), 7,03-7,46 (2H, мультиплет), 7,62 (1H, дублет, $I=2$ Гц), 8,47 (1H, синглет).

Пример 21. Раствор 6-хлор-3-диметиламинометил-4-оксо-1-пропионил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (2,02 г) растворяют в метаноле (30 мл), добавляют гидрат гидразина (0,37 мл), перемешивают смесь в течение ночи при комнатной температуре и выпаривают в условиях вакуума. Остаток разделяют путем хроматографирования на колонках из силикагеля. Колонку элюируют смесью хлороформа и метанола (50:1), после чего фракции, содержащие целевое соединение, собирают и выпаривают в условиях вакуума с образованием 8-хлор-4,5-дигидро-5-пропионил-1H-пиразоло(4,3-с)хинолина (0,5 г). Физико-химические свойства полученного соединения идентичны свойствам соединения, описанного в примере 7(1).

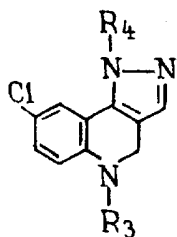
Гетероциклические соединения с конденсированным бензолом обладают

мочегонной, мочеотделительной и со-
судорасширяющей активностью.

Ниже приведены данные фармаколо-
гических испытаний (табл. 1).

(I) испытуемое соединение:

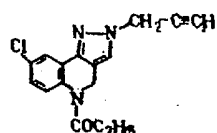
(а) соединение формулы



Т а б л и ц а 1

Испытуемое соединение	R ₃	R ₄
1	-COC ₂ H ₅	-H
2	-COC ₂ H ₅	-CH ₃
3	-H	-CH ₃
4	-COC ₂ H ₅	-CH (CH ₃) ₂

(б) соединение формулы



(в) процедура испытания:

Самцов крысы штамма J_{св}: SD в воз-
расте 6 недель используют после голо-
дания в течение 18 ч. Испытуемое со-
единение вводят крысам через рот (до-
за: 320 мг/кг). Сразу же после введе-
ния (применяют 20 мл/кг физиологичес-
кого соляного раствора) животных по-
мещают в клетку для наблюдения мета-
болизма животного; мочу собирают че-
рез каждые 3 ч в течение 6 ч. Экспе-
рименты проводят с использованием
3 групп (3 крысы на группу) для каж-
дого соединения. Объем мочи измеряют
при помощи мерительного цилиндра;
мочевые электролиты (Na⁺ и K⁺) – при
помощи системы состояния/железо (фир-
ма "Техникон"), а количество мочевой
кислоты в моче – модифицированным
методом Макино, используя прибор (из-
меритель МК), производимый фирмой
Киова Медекс Ко. Все параметры выра-
жают в количестве выделения (%) на кг
веса животного по сравнению с такими
же значениями для контрольных крыс;
(г) результаты испытаний приведены
в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Примененное испытуемое соединение	Объем мочи, %	Выделение, %			Na ⁺ /K ⁺
		Na ⁺	K ⁺	мочевой кислоты	
Контроль	100	100	100	100	1,00
1	272	382	162	171	2,44
2	190	364	189	163	1,94
3	113	250	110	222	2,32
4	244	212	87	181	2,58
5	290	308	142	170	1,99

Аналогично испытывают другие целе-
вые соединения.

Результаты фармакологических испы-
таний для соединений, в которых

X = , приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Заместитель	Испытуемое соединение (№ примера)	Объем мочи, %	Экскреция Na ⁺ , %	Экскреция мочевой кислоты, %
1	2	3	4	5
Контроль	—	100	100	100
R ₁ — хлор	3	190	364	163
R ₁ — нитро	5	742	579	—
R ₁ — amino	11	190	145	133
(Доза: 32 мг/кг)				
R ₁ — окси	7 (13)	—	124	156
(Доза: 32 мг/кг)				
R ₁ — метил	7 (22)	—	—	133
R ₁ — метокси	7 (15)	127	—	151
R ₁ — карбоксиме- токси	13			124
R ₁ — ацетомидо	7 (16)	129	126	177
R ₁ — водород	6	—	176	121
R ₂ — водород	3	190	364	163
R ₂ — хлор	7 (18)	163	184	129
R ₃ — водород	7 (2)	—	250	222
R ₃ — метил	15 (1)	255	275	185
R ₃ — пропионил	3	190	364	163
R ₃ — метоксипропио- нил	16 (3)	152	160	—
R ₃ — циклопропил- карбонил	7 (12)	307	439	—
R ₃ — метиленсуль- фонил	7 (9)	176	269	—
R ₃ — этилкарбамоил	7 (10)	334	440	—
R ₃ — этоксикарбо- нил	18 (2)	290	336	—
R ₄ — водород	7 (1)	272	382	171

Продолжение табл.3

1	2	3	4	5
R ₄ - низший алки- нил	10 (3)	199	240	-
R ₄ - низший ал- кинил	10 (4)	290	308	170
R ₄ - C ₁ - C ₄ алкил 3		190	364	163
R ₄ - низший алкил, замещенный гидро- кисильной группой	7 (25)	222	295	123
R ₄ - низший ал- кил, замещенный низшей алкоксиль- ной группой	10 (5)	223	402	-
R ₄ - низший ал- кил, замещенный карбоксильной группой	14	-	-	141
R ₄ - низший алкил, замещен- ный диметиламино- группой	10 (8)	175	135	134
(Доза: 32 кг/мг)				
R ₄ - низший алкил, замещен- ный бензильной группой	10 (10)	163	226	-
R ₄ - низший алкил, заме- щенный низшей алканоильной группой	10 (6)	286	458	-

В табл.4 приведены результаты фар- динаний, в которых X - атом кислорода.
макологических испытаний целевых сое-

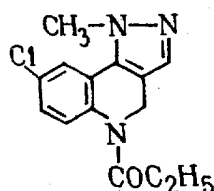
Т а б л и ц а 4

Заместитель	Испытуемое соединение (№ примера)	Объем мочи, %	Экскреция Na ⁺ , %	Экскреция мочевой кислоты, %
1	2	3	4	5
Контроль	-	100	100	100
R ₁ - хлор;	1	438	644	124
R ₇ - водород;	1	438	644	124

1	2	3	4	5
R_4 - водород;	1	438	644	124
R_4 - метил	2	141		

Данные испытания на острую токсичность у типичного целевого соединения приведены ниже.

1. Испытуемое соединение



2. Метод испытания:

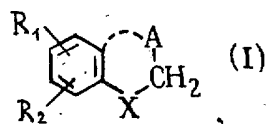
после того как самцам мышей, зараженным штаммом ICR (средний вес 29 г, одна группа - десять животных), через рот вводят 0,5%-ную суспензию метилцеллюлозы, содержащую испытуемое соединение, наблюдение за мышами ведут в течение недели.

3. Результат испытания:

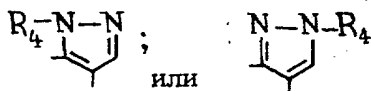
средняя летальная доза > 1000 мг/кг.

Формула изобретения

Способ получения гетероциклических соединений с конденсированным бензольным формулы I



где A - группа формулы



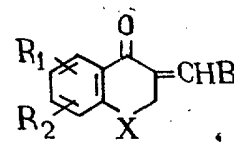
X - атом кислорода или группа формулы - $N(R_3)$;

при X - атом кислорода R_1 - атом хлора; R_2 - атом водорода; R_4 - атом водорода или метил; при X - группа $N(R_3)$

R_1 - атом водорода или хлора, нитро-, amino- или оксигруппа, метил, метокси, карбоксиметокси или ацетида; R_2 - атом водорода или хлора; R_3 - атом во-

дорода, метил, пропионил, метоксипропионил, циклопропилкарбонил, метансульфонил, этилкарбамоил или этоксикарбонил; R_4 - атом кислорода, низший алкенил, низший алкинил, $C_1 - C_{14}$ -алкил, или низший алкил, замещенный оксигруппой, низшей алкоксигруппой, карбоксигруппой, низшей алканойл-группой, диметиламиногруппой, или бензил,

отличающийся тем, что соединение формулы II



где R_1 , R_2 и X имеют указанные значения;

B - оксигруппа или группа

$-N(R_5)R_6$, где R_5 и R_6 - низший алкил, подвергаются взаимодействию с соединением формулы III



где R_4 имеет указанные значения, в среде органического растворителя, такого, как хлороформ, метанол, тетрагидрофуран или их смесь, причем в случае, если R_4 в полученном соединении общей формулы I - атом водорода, его алкилируют, в случае, если получают соединение общей формулы I, содержащее нитрогруппу, последнюю восстанавливают до аминогруппы, в случае, если в полученном соединении формулы I R_1 - метоксикарбонилметокси или R_4 - низший алкил, замещенный (низший алкокси) карбонильной группой, карбоксизащитные группы удаляют, и в случае, когда в полученном соединении общей формулы I R_3 - атом водорода, его ацилируют.

Приоритет по признакам:

26.10.84 при X - атом кислорода или группа - $N \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} R_3$, при X - атом кислорода R_1 - атом хлора, R_2 - атом водорода, R_4 - атом водорода или ме-

тил, при X - группа - $N \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} R_3$, R_1 - атом 10
водорода или хлора, нитро-, amino- или оксигруппа, метил, метокси, карбоксиметокси или ацетамидо; R_2 - атом водорода или хлора; R_3 - атом 15
водорода, пропионил, метоксипропионил, циклопропилкарбонил, метансульфонил, этилкарбамоил или этоксикарбонил; R_4 - атом водорода, низший ал-

кенил, низший алкинил, $C_1 - C_{14}$ - алкил, или низший алкил, замещенный оксигруппой, низшей алкоксигруппой, карбоксигруппой, низшей алканойлгруппой, диметиламиногруппой, или бензил;

08.05.85 при X - группа - $N \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} CH_3$

R_1 - атом водорода или хлора, нитро-, amino- или оксигруппа, метил, метокси, карбоксиметокси или ацетамидо; R_2 - атом водорода или хлора; R_4 - атом водорода, низший алкенил, низший алкинил, $C_1 - C_{14}$ - алкил или низший алкил, замещенный оксигруппой, низшей алкоксигруппой, карбоксигруппой, низшей алканойлгруппой, диметиламиногруппой, или бензил.

Составитель Н. Капитанова

Редактор А. Маковская Техред Л. Сердюкова

Корректор В. Гирняк

Заказ 623/58

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4