



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1500158** **A3**

(51) 4 C 07 D 237/28 // A 61 K 31/495

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

ВСЕСОЮЗНАЯ  
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ  
БИБЛИОТЕКА

(21) 4027693/23-04

(22) 29.05.86

(31) 8513639

(32) 30.05.85

(33) GB

(46) 07.08.89. Бюл. № 29

(71) Ай Си Ай Америказ, Инк. (US)

(72) Джеймс Франклин (US)

(53) 547.781.785.07 (088.8)

(56) Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы, ч. II, М.: Мир, 1973, с. 384-385.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ЦИНОЛИНА ИЛИ ЕГО КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается гетероциклических соединений, в частности способа получения производного цинолина общей формулы (I):  $\text{CR}_2=\text{CR}_3-\text{CR}_4=\text{CR}_5-\text{C}=\text{C}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{CR}_1-\text{N}=\text{N}$ , где  $\text{R}_1$  -  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_6\text{R}_7$ ;  $\text{R}_2-\text{R}_5$  (одинаковые или разные) - H,  $\text{C}_1\text{C}_5$ -алкил, бутенил, пентенил, циклопентил, бензил, циклопропил, циклопентилметил, галоген, метокси,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ , гидроксипропил;  $\text{R}_6$  и  $\text{R}_7$  (одинаковые или разные) - H (при условии, что  $\text{R}_6$  и  $\text{R}_7$  одновременно не могут быть атомами водорода),  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил, пропенил,  $\text{C}_3-\text{C}_4$ -алки-

2

нил, фенил, бензил, циклобутилметил, циклопропилметил, тиенил, 4,5-дигидротиазол-2-ил, гидроксипропил, фторэтил, имеющий хотя бы один атом F (при условии, что нет атома F при углероде, связанном с азотом), или  $\text{R}_6$  и  $\text{R}_7$  вместе образуют пиррольную, пирролидиновую, пиперидиновую, морфолиновую группу, или его кислотно-аддитивных солей, которые могут быть использованы в качестве депрессантов центральной нервной системы. Цель - создание веществ с активностью, не характерной для данного класса. Синтез целевых соединений ведут реакцией соединений формул (II) и (III):  $\text{CR}_2=\text{CR}_3-\text{CR}_4=\text{CR}_5-\text{C}=\text{C}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{CA}-\text{N}=\text{N}$  (II) и  $\text{NHR}_6\text{R}_7$  (III), где A - остаток карбоновой кислоты;  $\text{R}_2-\text{R}_7$  см. выше, с выделением целевого продукта в виде основания или обработкой основания кислотой и выделением целевого продукта в виде фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли. Новые соединения имеют аксиолитическую активность, т.е. специфически и неспецифически связывают флунизатепам при низкой токсичности. 6 табл.

Изобретение относится к способу получения новых производных цинолина, которые могут быть использованы в качестве депрессантов центральной нервной системы.

Цель изобретения - синтез новых производных цинолина, обладающих био-

логической активностью, не характерной для данного ряда соединений

Пример 1.

а) 4-Амино-8-пенил-N-(2-пропенил)-3-цинолинкарбоксамид (формулы I,  $\text{R}_1 = \text{CONR}_6\text{R}_7$ ,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 =$

(19) **SU** (11) **1500158** **A3**

= R<sub>6</sub>-H, R<sub>5</sub> - пентил, R<sub>7</sub> - 2-пропен-ил).

К суспензии 4-амино-8-пентил-3-цинолинкарбоновой кислоты (2,46 г) в сухом ДМФ (100 мл) добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (1,69 г). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение часа. Затем добавляли 2-пропениламин (0,61 г) и смесь перемешивали еще в течение 2 ч. Полученный в результате раствор переливали в воду (200 мл) и продукт экстрагировали двумя порциями этилацетата (каждая по 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и затем рассолом и наконец сушили (MgSO<sub>4</sub>). Выпариванием получали 2,42 г (выход 85%) названного продукта в виде белого твердого вещества. Перекристаллизацией из смеси толуол/гексан получали аналитический образец в виде белых кристаллов. Т.пл. 122,5-124°C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CHCl<sub>3</sub>-d): 0,89 (триплет, 3H), 1,32-1,48 (мультиплет, 4H), 1,83 (триплет квартета, 2H), 3,41 (триплет, 2H), 4,16 (широкий триплет, 2H), 5,20 (дублет, 1H), 5,30 (дублет, 1H), 5,98 (мультиплет, 1H), 7,55-7,73 (мультиплет, 3H), 8,68 (широкий триплет, с обменом, 1H) ч./млн.

Вычислено: C 68,43; H 7,43  
N 18,70.

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O

Найдено: C 68,73; H 7,41;  
N 18,74.

б). 2-Циано-2-[(2-пентилфенил)гидразоно]ацетамид (формула X, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>-H, R<sub>5</sub> - пентил).

К раствору 2-пентиланилина (2,56 г) в HOAc (10 мл) добавляли воду (5 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл). Раствор охлаждали до -5°C при перемешивании, получая в результате суспензию белых кристаллов. К полученной смеси по каплям добавляли раствор нитрита натрия (1,17 г) в воде (6 мл), поддерживая при этом температуру внутри реактора на уровне ниже 5°C. Полученный в результате прозрачный желтый раствор перемешивали в течение десяти минут при -5°C и затем добавляли к раствору 2-циано-ацетамида (4,1 г) в воде (165 мл), содержащему ацетат натрия (22 г), при охлаждении до 0°C. Эту смесь

подвергали механическому перемешиванию в течение 1 ч при 0°C и затем разбавляли водой (150 мл). Через 10 мин осадившееся твердое вещество собирали фильтрацией и фильтрат отделяли. Твердое вещество промывали водой и затем гексаном и сушили в вакууме. Дополнительный продукт, осадившийся при стоянии фильтрата при комнатной температуре, аналогичным образом собирали, промывали и сушили. Таким образом, получали 2,76 г (выход 66%) целевого продукта в виде смеси (E)- и (Z)-изомеров. В результате перекристаллизации небольшого образца из смеси этилацетат/гексан получали аналитический образец (E)-изомера в виде желтых кристаллов. Т.пл. 141-143,5°C.

Вычислено: C 65,09; H 7,02;  
N 21,68.

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O

Найдено: C 65,27; H 6,92;  
N 21,72.

б) 4-Амино-8-пентил-3-цинолинкарбоксамид (формула IX, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>-H, R<sub>5</sub> - пентил).

К суспензии продукта из примера 1. б (2,76 г) в сухом толуоле (50 мл) добавляли хлористый алюминий (3,54 г). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этил ацетатом (200 мл) и перемешивали, осторожно добавляя при этом воду до тех пор, пока не прекращалось выделение осадка. Затем смесь перемешивали с водным раствором гидроокиси натрия (200 мл 10 мас./об.%-ного раствора) в течение 30 мин. Водный слой отделяли и отбрасывали, оставляя суспензию продукта в органической фазе. Затем полученную суспензию последовательно встряхивали с водным раствором гидроокиси натрия (100 мл 10 мас./об.%-ного раствора) и водой (100 мл) и полученные водные слои отбрасывали. Органическую фазу разбавляли гексаном (200 мл) и охлаждали до 0°C. Осадившееся белое твердое вещество собирали фильтрацией, получая 2,02 г (выход 73%) целевого продукта. Перекристаллизацией из этанола получали аналитический образец в виде белых кристаллов. Т.пл. 229-231°C.

Вычислено: С 65,09; Н 7,02;  
N 21,68.

$C_{14}H_{18}N_4O$

Найдено: С 64,87; Н 7,06;  
N 21,63.

2) 4-Амино-8-пентил-3-циноликар-  
боновая кислота (формула VI,  $R_2=R_3=$   
 $=R_4-H$ ,  $R_5$ -пентил,  $A=COOH$ ).

К суспензии 2,0 г продукта из при-  
мера 1.8 в этаноле (100 мл) добавля-  
ли водный раствор гидроокиси натрия  
(20 мл 10 мас./об.%-ного раствора).  
Смесь нагревали до начала стекания  
флегмы при перемешивании в течение  
16 ч. Полученный раствор охлаждали  
до комнатной температуры и обрабаты-  
вали НОАс до достижения pH=4. Полу-  
ченный в результате шлам охлаждали  
до 0°C и затем фильтровали, получая  
в результате белое твердое вещество,  
которое промывали водой и затем су-  
шили в вакууме. Получали 1,5 г (вы-  
ход 75%) целевого продукта. Перекрис-  
таллизацией из этанола получали ана-  
литический образец в виде белых  
кристаллов. Т.пл. 208-210°C.

Вычислено: С 64,85; Н 6,61;  
N 16,20.

$C_{14}H_{17}N_3O_2$

Найдено: С 64,59; Н 6,63;  
N 16,01

П р и м е р ы 2-13. Следуя мето-  
дикам, описанным в примерах 1.а-1.з,  
но заменяя 2-пропенилами, используе-  
мый на стадии (а) с целью обеспечения  
соответствующих заместителей для  
радикалов  $R_6$  и  $R_7$  на соответствую-  
щий амин, получали ряд соединений  
формулы I ( $R_2=CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4-H$ ,  
 $R_5$ -пентил, а значения  $R_6$  и  $R_7$  пере-  
числены в табл. 1). Данные, полу-  
ченные в примерах 2-13, представлены  
в табл. 1.

П р и м е р 14. 4-Амино-8-пен-  
тил-N-(2-пропенил)-3-циноликарбокс-  
амид (формула I,  $R_1=CONR_6R_7$ ,  
 $R_2=R_3=R_4=R_6-H$ ,  $R_5$ -пентил,  $R_7=2$ -  
пропенил).

Альтернативный способ получения  
соединения примера 1.а. К суспензии  
4-амино-8-пентил-3-циноликарбоно-  
вой кислоты (1,08 г) в сухом ДМФ  
(25 мл) добавляли 2-пропениламин  
(0,24 г) и дифенилфосфорил азид  
(1,15 г). После охлаждения до -5°C  
добавляли триэтиламин (0,42 г) и  
полученную смесь перемешивали в ат-  
мосфере азота в течение двух часов.

После нагревания до комнатной тем-  
пературы в течение ночи смесь разбав-  
ляли водой (100 мл) и продукт реак-  
ции экстрагировали этилацетатом  
(100 мл). Органическую фазу промыва-  
ли водой (100 мл) и затем рассолом  
(100 мл) и наконец сушили ( $MgSO_4$ ).  
В результате выпаривания оставалось  
твердое вещество, которое очищали  
методом флэш-хроматографии на сили-  
кагеле, проводя элюирование смесью  
гексан/этилацетат в соотношении 2:1.  
В результате перекристаллизации из  
смеси толуол/гексан получали целе-  
вое соединение в виде белых кристал-  
лов и в количестве 0,43 г (выход  
35%). Т.пл. 124-125°C.

Вычислено: С 68,48; Н 7,43;

N 18,70.

$C_{17}H_{22}N_4O$

Найдено: С 68,60; Н 7,40;  
N 18,84.

П р и м е р 15. 4-Амино-8-пентил-  
N-(2-пропинил)-3-циноликарбоксамид  
(формула I,  $R_1=CONR_6R_4$ ,  $R_2=R_3=R_4=$   
 $=R_6-H$ ,  $R_5$ -пентил,  $R=2$ -пропинил).

Альтернативный способ получения  
соединения примера 13 представляет  
собой следующую операцию. Использо-  
вали методику примера 14, но заменяли  
2-пропенилами на 2-пропиниламин.  
Целевое соединение получали в виде  
белых кристаллов с выходом 38%.  
Т.пл. 129-130°C.  $^1H$  ЯМР ( $CHCl_3-d$ ,  
только характеристические пики):  
2,28 (триплет, 1H), 4,31 (дублет  
дублета, 2H), 8,73 (широкий триплет,  
с обменом 1H) ч./млн.

Вычислено: С 68,90, Н 6,80;

N 18,90.

$C_{17}H_{20}N_4O$

Найдено: С 68,66; Н 6,68;  
N 18,73.

П р и м е р 16. 4-Амино-N-метил-  
-8-пентил-N-пропил-3-циноликарбокс-  
амид (формула I,  $R_1=CONR_6R_1$ ,  $R_2=$   
 $=R_3=R_4-H$ ,  $R_5$ -пентил,  $R_6$ -пропил,  
 $R_7$ -метил).

Альтернативный способ получения  
соединения примера 4 представляет  
собой следующую операцию. Использо-  
вали методику примера 14, но заменяли  
2-пропенилами на N-метил-N-пропил-  
амин. Целевое соединение получали в  
виде белого твердого вещества с вы-  
ходом 39% и это вещество во всех  
аспектах было аналитически идентич-

но соединению, полученному в примере 4.

Пример 17. а) 4-Амино-8-бутил-N-(2-пропенил)-3-цинолинкарбоксамид (формула I,  $R_1 = \text{CONR}_6\text{R}_7$ ;  $R_2 = R_3 = R_4 = R_6 = \text{H}$ ,  $R_5$ -бутил,  $R_7$  - 2-пропенил).

Использовали методику примера 1.а, заменяя 4-амино-8-пентил-3-цинолинкарбоновую кислоту на 4-амино-8-бутил-3-цинолинкарбоновую кислоту. Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, проводя элюирование смесью гексан/этилацетат (1:1). Перекристаллизацией из смеси толуол/гексан получали целевое соединение в виде белых кристаллов с выходом 69%. Т.пл. 126-127°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CHCl}_3$ -d, только характеристические пики): 4,15 (широкий триплет, 2H), 5,20 (дублет, 1H), 5,33 (дублет, 1H), 5,96 (мультиплет, 1H), 8,68 (широкий триплет с обменом, 1H).

Вычислено: С 67,58; Н 7,08;  
N 19,70.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$

Найдено: С 67,39; Н 7,23;  
N 19,60.

б) 2-[(2-Бутилфенил)гидразоно]-2-цианоацетамид (формула X,  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ ,  $R_5$ -бутил).

Следуя методике примера 1.б но заменяя 2-пентиланилин на 2-бутиланилин и поддерживая внутреннюю температуру на уровне ниже -10°C в ходе добавления раствора нитрита натрия, с выходом 75% получали целевой продукт в виде смеси (Е)- и (Z)-изомеров. Перекристаллизацией из смеси этилацетат/гексан получали аналитический образец. Т.пл. 130-138°C.

Вычислено: С 63,92; Н 6,60;  
N 22,93.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$

Найдено: С 63,77; Н 6,73;  
N 22,84.

б) 4-Амино-8-бутил-3-цинолинкарбоксамид (формула IX,  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ ,  $R_5$ -бутил).

Следуя методике примера 1.б, но заменяя 2-циано-2-[(2-пентилфенил)гидразоно]ацетамид на 2-[(2-бутилфенил)гидразоно]-2-цианоацетамид, получали целевое соединение с выходом 86%. Перекристаллизацией из этанола получали аналитический образец. Т.пл. 215-217,5°C.

Вычислено: С 63,92; Н 6,60;  
N 22,93.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$

Найдено: С 63,61; Н 6,48; N 22,45.

2) 4-Амино-8-бутил-3-цинолинкарбоновая кислота (формула VI,  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ ,  $R_5$ -бутил,  $\text{A} = \text{COOH}$ ).

Следуя методике примера 1.2, но заменяя 4-амино-8-пентил-3-цинолинкарбоксамид на 4-амино-8-бутил-3-цинолинкарбоксамид, получали с выходом 61% целевое соединение. Перекристаллизацией из этанола получали аналитический образец. Т.пл. 218-220°C.

Вычислено: С 63,65; Н 6,16;  
N 17,13.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$

Найдено: С 63,23; Н 6,14; N 16,70.

Пример 18-22. Следую методикам приведенным в примерах 17.а-17.2, но заменяя 2-пропениламин, используемый на стадии (а) для обеспечения соответствующих заместителей для радикалов  $R_6$  и  $R_7$  на соответствующий амин, получали ряд соединений формулы I ( $R_1 = \text{CONR}_6\text{R}_7$ ,  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ ,  $R_5$ -бутил, а значения  $R_6$  и  $R_7$  перечислены в табл. 2). Данные, полученные в примерах 18-22, представлены в табл. 2.

Пример 23.

а) 4-Амино-N-(2-пропенил)-8-пропил-3-цинолинкарбоксамид (формула I,  $R_1 = \text{CONR}_6\text{R}_7$ ,  $R_2 = R_3 = R_4 = R_6 = \text{H}$ ,  $R_5$ -пропил,  $R_7$  - 2-пропенил).

Использовали методику примера 1.а, заменяя 4-амино-8-пентил-3-цинолинкарбоновую кислоту на 4-амино-8-пропил-3-цинолинкарбоновую кислоту. Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, проводя элюирование смесью гексан/этилацетат (1:1).

Перекристаллизацией из смеси толуол/гексан получали с выходом 74% целевое соединение в виде белых кристаллов. Т.пл. 115-117°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CHCl}_3$ -d, только характеристические пики): 4,16 (широкий триплет, 2H), 5,21 (дублет, 1H), 5,34 (дублет, 1H), 5,96 (мультиплет, 1H), 8,68 (широкий триплет с обменом, 1H).

Вычислено: С 66,65; Н 6,71;  
N 20,73.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$

Найдено: С 66,73; Н 6,71; N 20,67.

б) 2-Циано-2-[(2-пропилфенил)гидразоно]ацетамид (формула X,  $R_2=R_3=R_4=R_5$ -H,  $R_6$ -пропил).

Следуя методике примера 1.а, но заменяя 2-пентиланилин на 2-пропиланилин и поддерживая внутреннюю температуру на уровне ниже  $-12^\circ\text{C}$  в ходе добавления раствора нитрита натрия, получали с выходом 89% целевой продукт в виде смеси (Е)- и (Z)-изомеров. Перекристаллизацией из смеси этилацетат/гексан получали аналитический образец (Е)-изомера, Т.пл.  $128-130^\circ\text{C}$ .

Вычислено: С 62,59; Н 6,13; N 24,33.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

Найдено: С 62,56; Н 6,16; N 24,37.

в) 4-Амино-8-пропил-3-цинолинкарбоксамид (формула IX,  $R_2=R_3=R_4$ -H,  $R_5$ -пропил).

Следуя методике примера 1.б, но заменяя 2-циано-2-[(2-пентилфенил)гидразоно]ацетамид на 2-циано-2-[(2-пропилфенил)гидразоно]ацетамид, получали целевой продукт с выходом 81%. Перекристаллизацией из этанола получали аналитический образец в виде белых кристаллов. Т.пл.  $249-250^\circ\text{C}$ .

Вычислено: С 62,59; Н 6,13; N 24,33.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

Найдено: С 62,31; Н 6,30; N 23,47.

2) 4-Амино-8-пропил-3-цинолинкарбоновая кислота (формула VI,  $R_2=R_3=R_4$ -H,  $R_5$ -пропил,  $A=\text{COOH}$ ).

Следуя методике примера 1.2, но заменяя 4-амино-8-пентил-3-цинолинкарбоксамид на 4-амино-8-пропил-3-цинолинкарбоксамид, получали с выходом 62% целевое соединение. Перекристаллизацией из этанола получали аналитический образец в виде белых кристаллов. Т.пл.  $216-218^\circ\text{C}$ .

Вычислено: С 59,99; Н 5,87; N 17,49.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

Найдено: С 59,35; Н 5,54; N 17,16.

Примеры 24-28. Следуя методикам, описанным в примерах 23.а-23.в, но заменяя 2-пропениламин (используемый в части (а) с целью обеспечения соответствующих заместителей для  $R_6$  и  $R_7$ ) на соответ-

ствующий амин, получали ряд соединений формулы I ( $R_1=\text{CONR}_6\text{R}_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=R_6$ -H,  $R_5$ -пропил, а  $R_6$  и  $R_7$  перечислены в табл.3). Данные примеров 24-28 представлены в табл. 3.

Пример 29. а) 4-Амино-8-пентил-N-(2-пропенил)-3-цинолинкарбоксамид (формула I,  $R_1=\text{CONR}_6\text{R}_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=R_6$ -H,  $R_5$ -пентил,  $R_7$  - 2-пропенил).

Третий путь получения соединения по примеру 1.а представляет собой следующее. К раствору (Z)-2-циано-2-[(2-пентилфенил)гидразоно]-N-(2-пропенил)-ацетамида (1,2 г) в нитробензоле (20 мл) добавляли хлористый алюминий (1,6 г) и перемешиваемую смесь нагревали до  $40-50^\circ\text{C}$  в атмосфере смеси разбавляли этилацетатом (100 мл) и затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли водный раствор гидроокиси натрия (100 мл 10 мас./об.%-ного раствора) и перемешивание продолжали при  $0^\circ\text{C}$  в течение часа. Органическую фазу отделяли, последовательно промывали водным раствором гидроокиси натрия (50 мл 10 мас./об.%-ного раствора), водой (50 мл) и рассолом (50 мл) и наконец сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). В результате выпаривания получали красноватую жидкость, которую концентрировали дистилляцией. Масляный остаток очищали флаш-хроматографией на силикагеле, проводя элюирование вначале дихлорметаном с целью удаления остаточного нитробензола. В результате элюирования смесью дихлорметан/ацетонитрил (99:1) получали целевое соединение в виде белого твердого вещества в количестве 0,70 г (выход 58%). Перекристаллизацией из смеси толуол/гексан получали аналитический образец, во всех отношениях идентичный веществу, полученному в примере 1.а.

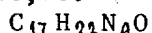
б) (Z)-2-Циано-2-[(2-пентилфенил)гидразоно]-N-(2-пропенил)ацетамид (формула VIII,  $R_2=R_3=R_4=R_6$ -H,  $R_7$  - 2-пропенил).

Раствор 2-пентиланилина (1,63 г) в  $\text{HOAc}$  (7 мл), содержащей воду (3,5 мл), охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (3,5 мл), в результате чего получали суспензию белых кристаллов. К полученной смеси по каплям добавляли раствор нитрита нат-

рия (0,94 г) в воде (4 мл), обеспечивая такую скорость охлаждения, чтобы поддерживать внутреннюю температуру на уровне ниже 10°C. После завершения добавления прозрачный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение десяти минут и затем его осторожно добавляли к перемешиваемой смеси 2-циано-N-2-пропенилацетамида (1,36 г), ацетата натрия (7,0 г), этанола (35 мл) и водного раствора карбоната натрия (70 мл 1М раствора), который предварительно охлаждали до 0°C. Происходило выделение газа. Полученный шлам перемешивали в течение 2 ч при 0°C, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Получен по реакции этил цианоацетата с 2-пропениламином согласно известной методике. Т.пл. 60-62°C.

Органическую фазу отделяли, промывали водой (100 мл) и затем рассолом (100 мл) и наконец сушили (MgSO<sub>4</sub>). В результате выпаривания получали твердое вещество, которое очищали методом флаш-хроматографии на силикагеле, проводя элюирование вначале гексаном с целью удаления неполярных примесей. В результате элюирования смесью эфир/гексан (1:1) получали сырой продукт, который перекристаллизовывали из гексана с добавлением 1,24 г (выход 42%) продукта в виде желтых игл. Т.пл. 81,5-83°C.

Вычислено: С 68,43; Н 7,43;  
N 18,78.

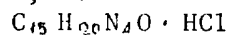


Найдено: С 68,48; Н 7,12;  
N 18,88.

Пример 30. 4-Амино-N-8-дипропил-3-цинолинкарбоксамид гидроклорид (формула I, R<sub>1</sub>-CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>6</sub>-H, R<sub>5</sub>-пропил, R<sub>7</sub>-пропил, гидроклорид).

К раствору части продукта по примеру 24 (0,55 г) в этиловом эфире (50 мл) добавляли эфирный раствор хлористого водорода до прекращения выделения осадка. Полученную смесь охлаждали до 0°C и фильтровали, после чего промывали собранное твердое вещество этиловым эфиром. Таким образом, получали 0,59 г (выход 95%) целевого соединения в виде белого твердого вещества. Т.пл. 215-233°C (разложение).

Вычислено: С 58,34; Н 6,85;  
N 18,14.



Найдено: С 57,95; Н 6,92;  
N 17,93.

Пример 31.

а) 4-Амино-8-бутил-N-циклопропилметил-3-цинолинкарбоксамид (формула I, R<sub>1</sub>-CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>6</sub>-H, R<sub>5</sub>-бутил, R<sub>7</sub>-циклопропилметил).

Получение продукта по примеру 20 проводили в более крупном масштабе следующим образом. Суспензию 4-амино-8-бутил-3-цинолинкарбоновой кислоты (25,0 г) в сухом ДМФ (625 мл) готовили постепенными прибавлениями твердого вещества к быстро перемешиваемому растворителю при комнатной температуре в атмосфере азота. К этой суспензии добавляли 1,1-карбонилдимидазол (19,96 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Полученный в результате прозрачный светло-коричневый раствор охлаждали до 0°C и при интенсивном перемешивании шприцем добавляли (аминометил)циклопропан (8,71 г). Через 2 ч при 0°C смеси давали нагреваться до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли этил ацетатом (500 мл) и добавляли воду (500 мл). Фазы разделялись и органический слой трижды промывали водой (каждая порция 500 мл) и один раз рассолом (500 мл). После сушки (MgSO<sub>4</sub>) полученный раствор фильтровали через слой силикагеля, находящийся сверху диатомитовой земли, и фильтр промывали этил ацетатом. Объединенный фильтрат и этил ацетатную промывную жидкость выпаривали с образованием 25,83 г (выход 85%) целевого соединения в виде светло-коричневого твердого вещества.

Аналитический чистый материал получали по следующей методике.

25,83 г полученного вещества объединяли с 23,11 г продукта, полученного следующим образом. После растворения в этилацетате (300 мл) твердое вещество наносили в результате выпаривания раствора на силикагель (100 г). Это вещество помещали сверху колонки с дополнительным количеством силикагеля (250 г), проводя элюирование смесью гексан/этилацетат (3:1). В результате элюирования та-

кой смесью растворителей получали очищенный продукт (45,93 г) после выпаривания соответствующих фракций. Это вещество перекристаллизовывали из смеси толуол/гексан с образованием 38,53 г аналитически чистых белых кристаллов. Т.пл. 125-127°C.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CHCl}_3$ -d только характеристические пики): 0,30 (мультиплет, 2H), 0,56 (мультиплет, 2H), 0,96 (триплет, 3H), 3,34-3,45 (мультиплет, 4H), 8,68 (широкий синглет с обметом, 1H) ч./млн.

Вычислено: C 68,43; H 7,43;  
N 18,78.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$

Найдено: C 68,41; H 7,30;  
N 18,76.

δ) 2-Метил-3-пропилиндол.

Фенилгидразин (162,2 г) помещали в реакционную колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с присоединенной к нему осушающей трубкой, внутренним термометром и капельной воронкой. Добавляли уксусную кислоту (900 мл), в результате чего получали оранжевый раствор. Затем к полученной смеси добавляли 2-гексанон (170 г) в течение 5 мин и полученную смесь нагревали с обратным холодильником и при перемешивании в течение трех часов. После охлаждения уксусную кислоту удаляли на роторном испарителе и остаток переливали в воду (4,5 л). Эту смесь экстрагировали трижды этиловым эфиром (каждая порция 1 л) и объединенные органические экстракты дважды промывали 1N раствором HCl (каждый раз по 1 л), один раз водой (1,5 л), один раз насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 л) и затем один раз рассолом (1 л). Затем органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривали с образованием масла, которое очищали двумя последовательными вакуумными дистилляциями. Целевое соединение (72,1 г) получали в виде масла, перегоняющегося в интервале 91,5-95°C при давлении 0,0067 Па.

Дополнительную порцию целевого соединения получали путем хроматографирования остатка на силикагеле (500 г), проводя элюирование дихлорметаном. В результате выпаривания соответствующих фракций получали дополнительное количество вещества,

которое объединяли с полученным, дистиллатом с образованием в целом 159,1 г (выход 61%) целевого соединения, которое использовали сразу на стадии б).

б) N-2-[1-Оксобутил/фенил]ацетамид.

К перемешиваемому раствору 2-метил-3-пропилиндола (159 г) в метаноле (1370 мл) в атмосфере азота в течение часа добавляли раствор периодата натрия (430,4 г) в воде (2450 мл). Если было необходимо, то применяли внешнее охлаждение с тем, чтобы поддержать температуру реакции на уровне, равном или ниже 25°C. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре полученную смесь разбавляли водой (7 л) и экстрагировали дихлорметаном (2 л). Фазы разделялись и водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном (порциями по 1 л каждая). Объединенные органические фазы дважды промывали водой (порциями по 1,5 л), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривали с образованием 246,5 г сырого продукта. Это вещество очищали двумя последовательными хроматографическими операциями на силикагеле, проводя элюирование желаемого продукта дихлорметаном. После выпаривания соответствующих фракций получали 160,6 г (выход 85%) целевого продукта в виде белых кристаллов твердого вещества. Т.пл. 46,5-47°C.

2) N-[2-(1-Гидроксibuтил)фенил]-ацетамид.

Готовили раствор борогидрида натрия (30,54 г) в абсолютном этаноле (2400 мл) и его перемешивали в атмосфере азота при охлаждении реакционной смеси до 5°C. В течение 25 мин добавляли раствор N-[2-(1-оксобутил/фенил]ацетамида (156 г) в сухом ТГФ (1200 мл), используя при этом, в случае необходимости, внешнее охлаждение с тем, чтобы поддерживать внутреннюю температуру системы в интервале 5-7°C. После завершения добавления смеси давали нагреваться до комнатной температуры в течение ночи при перемешивании в атмосфере азота. Растворители удаляли на роторном испарителе, а остаток обрабатывали водой (1575 мл). Полученную в результате смесь охлаждали льдом, добавляя при этом небольшими порциями

ми 1N раствор HCl (945 мл) до прекращения выделения газа. Затем осторожно добавляли твердый карбонат калия (150 г) и полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (1575 мл). Органическую фазу промывали рассолом (1 л), сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали с получением 156,1 г (выход 99%) целевого продукта в виде желтого масла. Это вещество использовали на стадии (b) без дополнительной очистки.

г) N-(2-Бутилфенил)ацетамид.

Готовят суспензию 10 мас.% палладия на угле (7,8 г, увлажнена дополнительно 50 мас.% воды) в абсолютном спирте (625 мл), содержащем 156 г N-2-(1-гидроксibuтил)-фенилацетамида, и добавляют 3,2 мл концентрированной хлористоводородной кислоты. Смесь встряхивают при избыточном давлении около 345 Па (50 фунтов на квадратный дюйм) газообразного водорода. Когда поглощение водорода прекратится (приблизительно через 24 ч), смесь фильтруют через диатомовую землю и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая 135,3 г (выход 94%) указанного соединения в виде белого твердого вещества с т.пл. 96,5–99,5°C. Этот материал используют на стадии (д) без дополнительной очистки.

е) 2-Бутиланилин-гидрохлорид (формула XI,  $R_1=R_2=R_4=H$ ,  $R_5=$ бутил, хлористоводородная соль).

Смесь N-(2-бутилфенил)ацетамида (135,3 г), концентрированной хлористоводородной кислоты (300 мл) и 300 мл 95%-ного этанола нагревают с обратным холодильником до температуры кипения и перемешивают в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют водой (800 мл) и охлаждают льдом в то время, как осторожно добавляют твердый карбонат калия (приблизительно 275 г) до значения pH 10. Этот раствор дважды экстрагируют диэтиловым эфиром (каждый раз по 750 мл), объединенные эфирные экстракты промывают 1 л рассола и сушат сульфатом магния. При выпаривании растворителя получают масло, которое перегоняют при давлении от 0,008 до 0,013 Па (от 0,06 до 0,1 мкм рт.ст.), получая 100,1 г жидкости, которая перегоняется меж-

ду 55 и 60°C. Этот дистиллат растворяют в 800 мл диэтилового эфира, и при интенсивном перемешивании в атмосфере азота добавляют насыщенный эфирный раствор хлористого водорода (400 мл). Образовавшийся осадок собирают путем фильтрации, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакуумном эксикаторе над пентоксидом фосфора, получая 122,8 г (выход 94%) указанного соединения в виде белых кристаллов с т.пл. 144,5–146°C.

ж) 2-[(2-Бутилфенил)гидразоно-2-цианоацетамид (формула X,  $R_2=R_3=R_4=R_6=H$ ,  $R_5=$ бутил).

Суспензию хлористоводородного 2-бутиланилина (61,89 г) готовят в предварительно охлажденной смеси растворителей – уксусной кислоты (200 мл), воды (128 мл) и концентрированной хлористоводородной кислоты (72 мл) и выдерживают при -15°C и эффективным перемешивании. При сильном внешнем охлаждении, которое необходимо, чтобы поддерживать температуру внутри смеси между -13 и -15°C, по каплям добавляют раствор 25,68 г нитрата натрия в 117 мл воды приблизительно в течение 20 мин. Образовавшийся прозрачный раствор выдерживают в течение 15 мин при -18°C и затем фильтруют в заранее подготовленный предварительно охлажденный (до -7°C) раствор 2-цианоацетамида (84,08 г) в воде (3,33 л), содержащий 444,5 г ацетата натрия. Происходит мгновенное изменение цвета до интенсивно-желтого и затем образуется желтый осадок. Реакционную смесь перемешивают в бане при -12°C в течение 3 сут. После повышения температуры до 0°C выпавший в осадок продукт выделяют посредством фильтрации и промывают гексаном (300 мл), затем холодной водой со льдом (300 мл) и снова гексаном (300 мл). После высушивания в вакууме при 40°C над пентоксидом фосфора получают указанное соединение в виде смеси (E)- и (Z)-изомеров в приблизительном соотношении 2:1. Выход продукта 95%, 77,39 г, желтый порошок с т.пл. 160–162°C.

В другом препаративном синтезе часть указанного соединения подвергают перекристаллизации из смеси этилацетата и гексана и получают

аналитический образец, в котором преобладает (Е)-изомер и который имеет т.пл. 130–138°C.

Вычислено: С 63,92; Н 6,60;  
N 22,93.

$C_{13}H_{16}N_4O$

Найдено: С 63,77, Н 6,73,  
N 22,84.

3) 4-Амино-8-бутил-3-циннолинкарбоксамид (формула XI,  $R_1=R_3=R_4=H$ ,  $R_5$ -бутил).

Три идентичных реакционных смеси были приготовлены следующим образом. Суспензию 2-[(2-бутилфенил)гидразоно]-2-цианоацетамида (25,59 г) в сухом толуоле (600 мл) перемешивают в атмосфере азота, в то время как добавляют 35 г безводного хлористого алюминия. Смеси нагревают до 90°C при перемешивании в атмосфере азота в течение 3,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры каждую смесь разбавляют этилацетатом (800 мл). При внешнем охлаждении и эффективном перемешивании по каплям добавляют раствор гидроксида натрия (20 г в 100 мл раствора), до тех пор, пока полностью не исчезнет интенсивная желтая окраска каждой смеси. Затем в каждую смесь вводят дополнительную часть (500 мл) раствора гидроксида натрия (100 г) и образовавшиеся суспензии перемешивают в течение 2 ч при охлаждении льдом. Затем фазы разделяют, причем водную фазу выпивают. Органические слои, содержащие суспендированный продукт, после этого промывают водным раствором гидроксида натрия (50 г) в 250 мл раствора (для каждого слоя), причем водные фазы также выпивают. Окончательно органические фазы промывают водой (250 мл на каждую фазу). Затем суспендированный продукт выделяют посредством фильтрации объединенных органических фаз. Это твердое вещество промывают водой (300 мл), дважды этилацетатом (по 300 мл) и дважды диэтиловым эфиром (по 300 мл). После высушивания в вакууме при 45°C над пентоксидом фосфора получают 73,5 г (выход 96%) указанного соединения в виде белого твердого вещества.

Используя материал из другого аналогичного препаративного синтеза, часть указанного вещества подвергают перекристаллизации из этанола, полу-

чая аналитически чистый образец с т.пл. 215–217,5°C.

Вычислено: С 63,92; Н 6,60;  
N 22,93.

$C_{13}H_{16}N_4O$

Найдено: С 63,61; Н 6,48;  
N 22,45.

и) 4-Амино-8-бутил-3-циннолинкарбоновая кислота (формула VI,  $R_1=R_3=R_4=H$ ,  $R_5$ -бутил,  $A=COOH$ ).

Две идентичные реакционные смеси были приготовлены следующим образом. Смесь 4-амино-8-бутил-3-циннолинкарбоксамид (36,71 г), абсолютированного этанола (1400 мл) и 300 мл водного раствора гидроксида натрия (60 г щелочи) при перемешивании кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель (этиловый спирт) удаляют на ротационном испарителе. Твердые остатки объединяют и обрабатывают водой (2,5 л). С использованием эффективного перемешивания и внешнего охлаждения добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту для достижения окончательного значения pH 5,1. После охлаждения до 0°C выпавшее в осадок твердое вещество собирают посредством фильтрации и промывают два раза диэтиловым эфиром (каждый раз по 250 мл). После высушивания в вакууме при 45°C над пентоксидом фосфора получают 62,77 г (выход 85%) указанного соединения в виде слегка желтоватого белого порошка.

Используя материал из другого аналогичного препаративного синтеза, часть указанного в заголовке вещества подвергают перекристаллизации из этилового спирта, получая аналитически чистый образец с т.пл. 218–220°C.

Вычислено: С 63,65; Н 6,16;  
N 17,13.

$C_{13}H_{15}N_3O_5$

Найдено: С 63,23; Н 6,14;  
N 16,70.

Пример 32. 4-Амино-8-бутил-N-циклопропилметил-3-циннолинкарбоксамид гидрохлорид-моногидрат (формула I,  $R_1=CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=R_6=H$ ,  $R_5$ -бутил,  $R_7$ -циклопропилметил, моногидрат хлористоводородной соли).

К интенсивно перемешиваемому раствору части продукта из примера 64 (6,0 г) в диэтиловом эфире

(650 мл) добавляют эфирный раствор хлористого водорода до прекращения выделения осадка. Смесь охлаждают до 0°C и затем фильтруют. После промывания собранного твердого вещества двумя порциями этилового эфира (по 50 мл в каждой порции) продукт высушивают при 35°C в вакууме. Таким образом, получают 6,73 г (выход 95,6%) указанного соединения в виде слегка желтоватого белого твердого вещества с т.пл. 174-181,5°C (с разложением).

Вычислено: С 57,86; Н 7,14;

Н 15,88.

$C_{17}H_{22}N_4O \cdot HCl \cdot H_2O$

Найдено: С 57,60; Н 6,93;

Н 15,48.

Пример 33.

а) 4-Амино-N-циклопропилметил-8-пропил-3-циннолинкарбоксамид (формула I.  $R_1-CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=R_6-H$ ,  $R_5$ -пропил,  $R_7$ -циклопропилметил).

Продукт примера 26 получают в препаративном синтезе более крупного масштаба следующим образом. Суспензию 4-амино-8-пропил-3-циннолинкарбоновой кислоты (39,8 г) получают в осушенном диметилформамиде (1 л) посредством медленного добавления твердого вещества к тщательно перемешиваемому растворителю в атмосфере азота. В эту суспензию малыми порциями добавляют 40 г 1,1-карбонилдиимидазола в течение 1 ч при интенсивном перемешивании. Спустя еще один час добавляют 29 г триэтиламина (осушен перегонкой над гидроксидом калия) и затем 23 г гидрохлорида (аминометил)циклопропана. Образующуюся смесь перемешивают в течение 1,5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем ее выливают в 1300 мл воды, и продукт экстрагируют пятью порциями этилацетата (по 500 мл каждая порция). Объединенные органические слои промывают 1 л рассола, сушат сульфатом магния и выпаривают, получая светло-коричневое твердое вещество. Этот материал очищают хроматографически на силикагеле по следующей методике. После растворения в этилацетате (1 л) неочищенный продукт выпаривают на поверхность отожденного силикагеля (250 г). Этот силикагель загружают на верх колонки с дополнительным количеством отожденного силикагеля

(1 кг) в смеси гексан/этилацетат (3:1 по объему). Целевой продукт элюируют из колонки смесью гексан/этилацетат (2:1 по объему). Соответствующие фракции объединяют и выпаривают, получая 39,01 г (выход 80%) указанного соединения в виде твердого вещества белого цвета. При перекристаллизации из смеси толуола и гексана получают 31,5 г аналитически чистого материала в виде белых кристаллов с т.пл. 128-129°C.

ПМР-спектр (в дейтерохлороформе, только характеристические пики): 0,30 (мультиплет, 2H), 0,57 (м, 2H), 1,05 (триплет, 3H), 3,35-3,42 (м, 4H), 8,69 (широкий синглет, способный к обмену, 1H) ч./млн.

Вычислено: С 67,58; Н 7,09; Н 19,70.

$C_{16}H_{20}N_4O$

Найдено: С 67,52; Н 7,09;

Н 19,68.

б) 2-Циано-2-(2-пропилфенил)гидразоно-ацетамид (формула X,  $R_2=R_3=R_4-H$ ,  $R_5$ -пропил).

Хлористоводородную соль 2-пропиланилина получают посредством растворения промышленного образца 2-пропиланилина в диэтиловом эфире с добавлением эфирного раствора хлористого водорода до тех пор, пока не прекратится образование осадка. Этот осадок собирают фильтрацией, промывают эфиром и высушивают (быстро в вакууме), получая хлористоводородный 2-пропиланилин, который немедленно используют в соответствии со следующей методикой. Суспензию этого материала (34,33 г) готовят в предварительно охлажденном смешанном растворителе, состоящем из 120 мл уксусной кислоты, 77 мл воды и 43,4 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, и выдерживают ее при -12°C и эффективном перемешивании. Используя сильное внешнее охлаждение, которое необходимо для поддержания температуры смеси между -15 и -10°C, добавляют в течение периода, приблизительно 20 мин, раствор нитрита натрия (14,21 г) в 67 мл воды. Затем смесь перемешивают 15 мин при -18°C и после этого фильтруют в предварительно подготовленный и охлажденный до -7°C раствор 50,44 г 2-цианоацетамида в 2 л воды, содержащей 266,7 г ацетата нат-

рия. Наблюдается немедленное изменение цвета до интенсивно-желтого, после чего происходит образование желтого осадка. Реакционную смесь перемешивают в охлаждающей бане при  $-11^{\circ}\text{C}$  в течение 2 сут. После нагревания до  $10^{\circ}\text{C}$  осадок собирают посредством фильтрации и поочередно промывают гексаном и холодной водой со льдом. После высушивания при  $45^{\circ}\text{C}$  в вакууме над пентоксидом фосфора получают 42,12 г (выход 91%) указанного соединения в виде смеси (Е)- и (Z)-изомеров.

Используя материал, полученный при повторении этой методики, часть указанного вещества подвергают перекристаллизации из смеси этилацетат/гексан, получая аналитически чистый образец (Е)-изомера с т.пл.  $128-130^{\circ}\text{C}$ .

Вычислено: С 62,59; Н 6,13;

N 24,33.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

Найдено: С 62,56; Н 6,16;

N 24,37.

В) 4-Амино-8-пропил-3-циннолин-карбоксамид (формула IX,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_5=\text{пропил}$ ).

Подготавливают две идентичных реакционных смеси следующим образом. Суспензию 2-[(2-бутилфенил)гидразоно]-2-циано-ацетамида (21,05 г) в сухом толуоле (502 мл) перемешивают в атмосфере азота, в то время как добавляют безводный хлористый алюминий (30,5 г). Эти смеси нагревают до  $90^{\circ}\text{C}$  при перемешивании в течение двух часов. После охлаждения до комнатной температуры каждую смесь разбавляют этилацетатом (по 800 мл). Используя внешнее охлаждение и эффективное перемешивание, по каплям добавляют 20%-ный (массо-объемный) водный раствор гидроксида натрия до тех пор, пока полностью не исчезнет оранжевая окраска каждой реакционной смеси. Когда завершится добавление щелочи, к каждой смеси добавляют дополнительную порцию 20%-ного (массо-объемного) раствора (500 мл) гидроксида натрия, и образовавшиеся суспензии перемешивают при внешнем охлаждении льдом в течение 2 ч. Затем разделяют фазы и водные слои выливают.

Органические фазы, содержащие суспендированный продукт, осторожно

встряхивают с 250 мл водного раствора гидроксида натрия (50 г щелочи), и эти водные слои также выливают. Окончательно каждую органическую фазу промывают водой (250 мл). В этот момент суспендированный твердый продукт выливают путем фильтрации объединенных органических слоев. После промывания водой (250 мл), двойной промывки этилацетатом (каждый раз по 200 мл) и тройной промывки диэтиловым эфиром (по 200 мл) полученное твердое вещество высушивают в вакууме при  $45^{\circ}\text{C}$  над пентоксидом фосфора. Таким образом, получают 40,17 г (выход 95%) указанного вещества в виде белого твердого вещества.

Используя материал из повторного синтеза, часть указанного вещества подвергают перекристаллизации из этилового спирта, получая образец с т.пл.  $249-250^{\circ}\text{C}$ .

Вычислено: С 62,59; Н 6,13;

25 N 24,33.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

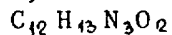
Найдено: С 62,31; Н 6,30;

N 23,47.

2) 4-Амино-8-пропил-3-циннолин-карбоновая кислота (формула VI,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_5=\text{пропил}$ ,  $\text{A}=\text{COOH}$ ). Суспензию 4-амино-8-пропил-3-циннолинкарбоксамид (40,1 г) в этаноле (1650 мл) обрабатывают 348 мл водного 20%-ного (массо-об.) раствора гидроксида натрия, и смесь в течение 8 ч нагревают в атмосфере азота при температуре кипения с обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры растворитель (этанол) удаляют на роторном испарителе, а остаток суспендируют в воде (1500 мл). Используя внешнее охлаждение, которое необходимо для того, чтобы поддерживать температуру смеси ниже  $40^{\circ}\text{C}$ , добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту при эффективном перемешивании до тех пор, пока не установится окончательное значение pH 5,0. После охлаждения до  $0^{\circ}\text{C}$  выпавший в осадок продукт выделяют путем фильтрации и дважды промывают холодной водой со льдом (по 200 мл) и четыре раза диэтиловым эфиром (порциями по 200 мл). После высушивания в вакууме при  $45^{\circ}\text{C}$  над пентоксидом фосфора получают указанное соединение в виде белого твердого вещества. Выход 39,50 г (98%).

Используя материал из повторного синтеза по этому методу, часть указанного соединения подвергают перекристаллизации из этилового спирта, получая аналитически чистый образец с т.пл. 224°C (с разложением).

Вычислено: С 62,33; Н 5,67;  
N 18,17.

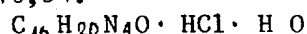


Найдено: С 61,99; Н 5,85,  
N 17,89.

Пример 34. 4-Амино-N-циклопропилметил-8-пропил-3-циннолинкарбоксамид, гидрохлорид, моногидрат (формула I,  $R_1 = COR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=R_6=H$ ,  $R_5$ -пропил,  $R_7$ -циклопропилметил, моногидрат хлористоводородной соли).

К интенсивно перемешиваемому раствору части продукта из примера 33 (6,5 г) в диэтиловом эфире (750 мл) добавляют раствор хлористого водорода в диэтиловом эфире до тех пор, пока не прекратится дальнейшее образование осадка. Эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин и затем фильтруют. Собранное твердое вещество промывают диэтиловым эфиром (приблизительно 150 мл) и затем гексаном (приблизительно 150 мл) и окончательно высушивают при комнатной температуре в вакууме. Таким образом, получают 7,2 г (выход 98%) указанного соединения в виде слегка-желтоватого белого твердого вещества с т.пл. 212-218°C (с разложением).

Вычислено: С 56,73; Н 6,84;  
N 16,54.



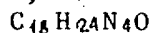
Найдено: С 56,96; Н 6,69;  
N 16,32.

Пример 35. 4-Амино-8-бутил-N-циклобутилметил-3-циннолинкарбоксамид (формула I,  $R_1=CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=R_6=H$ ,  $R_5$ -бутил,  $R_7$ -циклобутилметил).

Следуя методике примеров 17.а-2, но заменяя 2-пропениламин, используемый в примере 17.а, на (аминометил/циклобутил), получают указанное соединение с выходом 62% в виде твердого вещества бежевого цвета. При перекристаллизации его из смеси толуол/гексан получают аналитически чистый образец белых кристаллов с т.пл. 118,5-119,5°C.

Спектр ПМР (в дейтерохлороформе, только характеристические пики): ч./млн.: 0,96 (триплет, 3H), 3,41 (т, 2H), 3,54 (т, 3H), 8,55 (широкий синглет, способный к обмену, 1H).

Вычислено: С 69,20; Н 7,74;  
N 17,93.



Найдено: С 69,27; Н 7,74;  
N 17,84.

(Аминометил)циклобутан получают путем восстановления циклобутанкарб-оксамида литийалюминийгидридом согласно известной методике. Циклобутанкарбоксамид готовят следующим образом: раствор промышленно доступного хлорида циклобутанкарбоновой кислоты (10 г) в 500 мл диэтилового эфира перемешивают при 0°C и одновременно вводят газообразный аммиак, что приводит к выпадению белого осадка. Этот материал собирают посредством фильтрации и повторно растворяют в 50 мл водного этанола (80 об.% спирта). Этот раствор подают на колонку, содержащую 75 г ионо-обменной смолы AG 1-X8 (в форме гидроксид-иона, получена от фирмы "Био-Рад"), и продолжают элюирование этиловым спиртом (1 л). При выпаривании элюата получают количественный выход (8,36 г) циклобутанкарбоксамид-а.

Пример 36. 1-[(4-Амино-8-бутил-3-циннолинил)карбонил]-2,5-дигидро-1H-пиррол (формула I,  $R_1=CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=H$ ,  $R_5$ -бутил,  $R_6$  и  $R_7$ , взятые вместе, образуют группу  $-CH_2CH=CHCH_2-$ ).

Следуя методикам примеров 17.а-2, но заменяя 2-пропениламин, используемый в примере 17.а, на промышленный образец пирролина (чистота 75%, получен от фирмы "Альдрих"), получают указанное соединение в виде светло-желто-оранжево-розового порошка с выходом 20% после перекристаллизации из этилацетата. Т.пл. 164-165°C (с разложением). Попытки очистить этот материал посредством дополнительной перекристаллизации привели к интенсивному разложению вещества. Спектр ПМР (в дейтерохлороформе, только характеристические пики): ч./млн.: 0,96 (триплет, 3H), 4,58 (мультиплет, 2H), 5,00 (м, 2H), 5,90 (широкий синглет, 2H).

Вычислено: С 68,90; Н 6,80;  
N 18,90.

$C_{17}H_{26}N_4O$

Найдено: С 67,96; Н 6,67;  
N 18,58.

П р и м е р 37. 4-Амино-8-бутил-N-циклопропил-3-циннолинкарбоксамид, 1/4-гидрат хлористоводородной соли (формула I,  $R_1=CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=H$ ,  $R_7$ -бутил,  $R_7$ -циклопропил, четверть-гидрат хлористоводородной соли).

Следуя методикам примеров 17.а-2, но заменяя 2-пропениламин, используемый в примере 17.а, на циклопропиламин, получают указанное в заголовке соединение в форме свободного основания в виде белого твердого вещества, выход 86%. Этот материал растворяют в диэтиловом эфире, фильтруют и добавляют к фильтру раствор хлористого водорода в диэтиловом эфире до тех пор, пока не прекратится дальнейшее выпадение осадка. Выпавший в осадок материал собирают путем фильтрации и высушивают в вакууме, получая указанное вещество с выходом 55%, т.пл. 198-210°C (с разложением).

Спектр ПМР (в дейтеродиметилсульфоксиде, только характеристические пики), ч./млн: 0,69-0,79 (мультиплет, 4Н), 0,91 (триплет, 3Н), 2,95 (мультиплет, 1Н), 3,20 (т. 3Н).

Вычислено: С 59,07; Н 6,66;  
N 17,22.

$C_{16}H_{20}N_4O \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$

Найдено: С 58,93; Н 6,84;  
N 17,18.

П р и м е р 38. 4-Амино-N-метил-8-пропил-N-(2-пропинил)-3-циннолинкарбоксамид (формула I,  $R_1=CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=H$ ,  $R_5$ -пропил,  $R_6$ -2-пропинил,  $R_7$ -метил).

Следуя методикам, приведенным в примерах 23.а-2, но заменяя используемый в примере 23.а 2-пропениламин на N-метил-N-(2-пропинил)амин, получают указанное соединение в виде светло-коричневого твердого вещества с выходом 38% после перекристаллизации из толуола, т.пл. 133-135°C (с разложением). При попытке очистки вещества дополнительной перекристаллизацией наблюдалось интенсивное разложение. Спектр ПМР (в дейтерохлаороформе, только характеристические пики) ч./млн.: 1,04 (триплет, 3Н),

2,28 (широкий синглет, 1Н), 4,46 и 4,83 (два широких синглета, 2Н).

Вычислено: С 68,09; Н 6,43;  
N 19,84.

$C_{16}H_{18}N_4O$

Найдено: С 68,43; Н 6,48;  
N 19,03.

П р и м е р 39. 4-Амино-N-(2-метилпропил)-8-пропил-3-циннолинкарбоксамид (формула I,  $R_1=CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=R_5=H$ ,  $R_6$ -пропил,  $R_7$ -метилпропил).

Следуя методикам, приведенным в примерах 23.а-2, но заменяя используемый в примере 23.а 2-пропениламин на 2-метилпропиламин, получают указанное соединение в виде не совсем белых кристаллов, выход 46% после перекристаллизации из смеси толуола и гексана, т.пл. 104-110°C.

Спектр ПМР (в дейтерохлаороформе, только характеристические пики): ч./млн.: 1,02 (дублет, 6Н), 1,05 (триплет, 3Н), 3,30-3,42 (мультиплет, 2Н), 8,50 (широкий триплет, способный к обмену, 1Н).

Вычислено: С 67,11; Н 7,74;  
N 19,56.

$C_{16}H_{22}N_4O$

Найдено: С 66,91; Н 7,63;  
N 19,63.

П р и м е р 40. 1-[(4-Амино-8-пропил-3-циннолин)карбонил]пирролидин (формула I,  $R_1=CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=H$ ,  $R_5$ -пропил,  $R_6$  и  $R_7$ , взятые вместе, представляют собой  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ).

Следуя методикам, приведенным в примерах 23.а-2, но заменяя 2-пропениламин, использованный в примере 23.а, на пирролидин, получают указанное соединение в виде белых кристаллов с выходом 67% после перекристаллизации из смеси толуола и гексана, т.пл. 154-156°C. Спектр ПМР (в дейтерохлаороформе, только характеристические пики), ч./млн.: 1,04 (триплет, 3Н), 3,42 (т. 3Н), 3,77 (т. 2Н), 4,11 (т. 2Н).

Вычислено: С 67,58; Н 7,09;  
N 19,70.

$C_{16}H_{20}N_4O$

Найдено: С 67,38; Н 7,11;  
N 19,56.

П р и м е р 41. 1-[(4-Амино-8-пропил-3-циннолин)карбонил]пиперидин, 1/4-гидрат гидрохлорида (формула I,  $R_1=CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=H$ ,  $R_5$ -

-пропил,  $R_6$  и  $R_7$ , взятые вместе, представляет собой группу  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , четверть-гидрат хлористоводородной соли).

Следуя методикам, приведенным в примерах 23.а-2, но заменяя 2-пропиламин, используемый в примере 23.а, на пиперидин, получают указанное соединение в форме свободного основания в виде прозрачного масла. Это масло растворяют в диэтиловом эфире и добавляют раствор хлористого водорода в диэтиловом эфире до тех пор, пока не прекратится выпадение осадка. Этот осадок собирают и сушат в вакууме, получая указанное соединение в виде белого порошка. Выход 78%, т.пл. 142-150°C. Спектр ПМР (в дейтеродиметилсульфоксиде, только характеристические пики), ч./млн.: 0,99 (триплет, 3Н), 1,4-1,8 (мультиплет, 6Н), 3,13 (т. 2Н), 3,42 (широкий синглет, 2Н), 3,71 (широкий синглет, 2Н).

Вычислено: С 60,17; Н 6,98;  
N 16,51.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$

Найдено: С 59,88; Н 6,89;  
N 16,44.

Пример 42. 4-[(4-Амино-8-пропил-3-циннолинил)карбонил]морфолин, гидрохлорид 1/6-гидрат (формула I,  $R_1-\text{CONR}_6\text{R}_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=\text{H}$ ,  $R_5$ -пропил,  $R_6$  и  $R_7$ , взятые вместе, представляют собой группу  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , хлористоводородная соль, 1/6 - гидрат).

Следуя методикам, приведенным в примерах 23.а-2, но заменяя 2-пропиламин, используемый в примере 23.а, морфолином, получают указанное соединение в форме свободного основания в виде прозрачного масла. Это масло растворяют в диэтиловом эфире и добавляют эфирный раствор хлористого водорода до тех пор, пока не прекратится выпадение осадка. Выпавший в осадок материал собирают фильтрацией и сушат в вакууме, получая указанное соединение с выходом 55% в виде белого порошка с т.пл. 210-213°C. Спектр ПМР (в дейтеродиметилсульфоксиде, только характеристические пики), ч./млн.: 0,99 (триплет, 3Н), 3,13 (т. 2Н), 3,55 (мультиплет, 4Н), 3,75 (шир. синглет, 4Н).

Вычислено: С 56,65; Н 6,98;  
N 16,49.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/6 \text{H}_2\text{O}$

Найдено: С 56,54; Н 6,23;  
N 16,07.

Примеры 43-45. Соединения формулы I ( $R_1-\text{CONR}_6\text{R}_7$ ,  $R_6=\text{H}$ ,  $R_7$ -пропил, и  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  такие, как указано в табл. 4), приведены в табл. 4.

Пример 46.

а) 4-Амино-8-бутил-7-хлор-N-пропил-3-циннолинкарбоксамид (формула I,  $R_1-\text{CONR}_6\text{R}_7$ ,  $R_2=R_3=R_6=\text{H}$ ,  $R_4$ -хлор,  $R_5$ -бутил,  $R_7$ -пропил).

К суспензии 4-амино-8-бутил-7-хлор-3-циннолинкарбоновой кислоты (1,2 г) в осушенном диметилформамиде (30 мл) добавляют 1,1-карбонилдиимидазол (0,84 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. Затем добавляют 0,425 мл пропиламина и смесь перемешивают при комнатной температуре еще в течение 30 мин. Затем добавляют 75 мл этилацетата и смесь промывают три раза водой (по 100 мл) и один раз рассолом (100 мл). После высушивания сульфатом магния и выпаривания растворителя образовавшийся неочищенный продукт очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гексана и этилацетата (2:1 по объему). Соответствующие фракции объединяют и выпаривают, получая твердое вещество светло-бежевого цвета, которое после перекристаллизации из смеси этилацетата и гексана дает указанное соединение (0,50 г, выход 36%) в виде белых кристаллов с т.пл. 156-158°C. Спектр ПМР (в дейтерохлороформе, только характеристические пики), ч./млн.: 0,97 (триплет, 3Н), 1,03 (триплет, 3Н), 7,63 (AB-квартет, 2Н).

Вычислено: С 59,90; Н 6,60;  
N 17,46.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OCl}$

Найдено: С 59,90; Н 6,62;  
N 17,36.

б) 3-Хлор-N-(2,2-диметилпропионил)-2-метиланилин.

Промышленный образец 3-хлор-2-метиланилина очищают перед использованием посредством повторной перегонки. К раствору этого перегнанного материала (16,5 мл) в 200 мл ди-хлорметана добавляют 200 мл насыщенного водного раствора карбоната нат-

рия и образовавшуюся двухфазную систему тщательно перемешивают. Используя внешнее охлаждение, которое необходимо для того, чтобы поддерживать температуру смеси ниже 20°C, по каплям добавляют 18,71 мл триметилацетилхлорида. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем разделяют фазы. Водную фазу экстрагируют дополнительно дихлорметаном (100 мл). Объединенные дихлорметановые экстракты промывают 100 мл рассола, сушат сульфатом магния и выпаривают, получая белое твердое вещество, которое подвергают перекристаллизации из гексана. Таким образом, получают 28,79 г (выход 92%) указанного вещества в виде белых иголочек с т.пл. 113-113,5°C.

Вычислено: С 63,86; Н 7,14;  
N 6,20.

$C_{12}H_{16}NOCl$

Найдено: С 64,02; Н 7,08;  
N 6,36.

б) 2-Бутил-3-хлор-N-(2,2-диметилпропионил)анилин.

Раствор 3-хлор-N-(2,2-диметилпропионил)-2-метиланилина (9,79 г) в осушенном тетрагидрофуране (150 мл) перемешивают в атмосфере азота при 0°C в то время, как по каплям добавляют раствор н-бутиллития в гексане, до тех пор, пока не появится слабое оранжевое окрашивание смеси. Отмечают объем добавленного раствора н-бутиллития, и затем равный объем этого раствора н-бутиллития добавляют к смеси, чтобы завершилось образование дианиона исходного материала. Затем окончательный раствор с глубоким оранжевым окрашиванием перемешивают при 0°C в течение 15 мин и после этого добавляют 7,92 г иодпропана. Через 15 мин реакционную смесь осторожно разбавляют водой (250 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (300 мл).

Органический слой промывают рассолом, высушивают сульфатом магния и выпаривают для того, чтобы получить указанное соединение в виде белого твердого вещества (выход 97%, 11,38 г), при перекристаллизации из гексана получают аналитически чистый образец с т.пл. 88-89°C.

Вычислено: С 67,28; Н 8,28;  
N 5,23.

$C_{15}H_{22}NOCl$

Найдено: С 67,43; Н 8,42; N 4,98.

2) 2-Бутил-3-хлоранилин-гидрохлор (формула XI,  $R_2=R_3-H$ ,  $R_4$ -хлор,  $R_5$ -бутил).

2-Бутил-3-хлор-N-(2,2-диметилпропионил)-анилин (12,89 г) объединяют с 6 н.хлористоводородной кислотой (145 мл) и уксусной кислотой (145 мл) и нагревают при 90°C при перемешивании в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, что приводит к выпадению белого осадка указанного соединения, которое отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром. Фильтрат подщелачивают путем добавления 20%-ного (массо-об.) раствора гидроксида натрия и затем экстрагируют диэтиловым эфиром. Этот органический экстракт промывают водой и последовательно рассолом, затем высушивают сульфатом магния. После охлаждения до 0°C добавляют эфирный раствор хлористого водорода, что приводит к осаждению дополнительного количества указанного соединения. Этот осадок собирают путем фильтрации и объединяют с твердым веществом, выделенным ранее. Получают в сумме 8,47 г (выход 75%) указанного соединения с т.пл. 169-179°C.

Вычислено: С 54,56; Н 6,87;  
N 6,36.

$C_{10}H_{14}NCl \cdot HCl$

Найдено: С 54,48; Н 6,90; N 6,17.

г) 2-[(2-Бутил-3-хлорфенил)гидразоно]-2-цианоацетамид (формула X,  $R_2=R_3-H$ ,  $R_4$ -хлор,  $R_5$ -бутил).

Суспензию 2-бутил-3-хлоранилин-гидрохлорида (10,37 г) в смеси уксусной кислоты (29 мл), концентрированной хлористоводородной кислоты (15 мл) и 45 мл воды охлаждают до -15°C при перемешивании. К этой смеси по каплям добавляют раствор нитрита натрия (3,41 г) в 15 мл воды, поддерживая температуру смеси ниже 0°C. Образовавшийся раствор интенсивно желтого цвета перемешивают при -10°C в течение 15 мин и затем выливают весь раствор за один прием в подготовленный раствор 11,9 г 2-цианоацетамида в 500 мл воды, содержащей 59 г ацетата натрия и предварительно охлажденный до -10°C. Эту смесь перемешивают при 0°C в течение четырех часов и затем дают нагреться

до комнатной температуры в течение ночи. Затем смесь разбавляют водой и продукт экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный раствор промывают раствором и концентрируют до небольшого объема для того, чтобы получить кристаллы указанного соединения в виде смеси (Е)- и (Z)-изомеров. Выход 83% (10,9 г), т.пл. 166,5°C.

Вычислено: С 56,02; Н 5,42; N 20,10.

$C_{13}H_{15}N_4OCl$

Найдено: С 55,38; Н 5,35; N 19,94.

е) 4-Амино-8-бутил-8-хлор-3-циннолинкарбоксамид (формула IX,  $R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4$ -хлор,  $R_5$ -бутил).

К суспензии 2-[(2-бутил-3-хлорфенил)гидразоно]-2-цианоацетамида (10,9 г) в осушенном толуоле (250 мл) добавляют безводный хлористый алюминий (13,0 г) и смесь нагревают до 80°C в атмосфере азота при перемешивании в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют этилацетатом (500 мл) и охлаждают до 0°C. Затем добавляют 20 мас./об.-%-ный раствор гидроксида натрия в воде (200 мл) и смесь перемешивают около 1 ч при комнатной температуре или ниже. Разделяют фазы и органический слой промывают 20 мас./об.-%-ным раствором гидроксида натрия, водой и раствором в указанной последовательности. При выпаривании получают желтое твердое вещество, которое растирают с гексаном и фильтруют. При перекристаллизации этого твердого вещества из этилацетата получают 5,3 г (выход 49%) указанного соединения в виде белого твердого вещества. Аналитически чистый образец получают путем дополнительной перекристаллизации из этилового спирта, т.пл. 234-235°C.

Вычислено: С 56,02; Н 5,42; N 20,10.

$C_{13}H_{15}N_4OCl$

Найдено: С 56,15; Н 5,48;

N 20,07.

ж) 4-Амино-8-бутил-7-хлор-3-циннолинкарбоновая кислота (формула VI,  $R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4$ -хлор,  $R_5$ -бутил,  $A = COOH$ ).

Смесь 4-амино-8-бутил-7-хлор-3-циннолинкарбоксамид (5,3 г), 180 мл этилового спирта и 40 мл водного 20 мас./об.-%-ного раствора гидроксида натрия кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в

течение 5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, причем большую часть этанола удаляют на ротационном испарителе. Оставшийся осадок обрабатывают водой (200 мл) и охлаждают на льду при тщательном перемешивании, в то время как добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту, чтобы довести значение pH смеси до 5,0. Полученное твердое вещество собирают посредством фильтрации, промывают водой и высушивают в вакууме над пентоксидом фосфора, получая 2,9 г (выход 55%) указанного соединения в виде желтовато-белого твердого вещества с т.пл. 200-204°C.

Пример 47. 4-Амино-8-бутил-7-хлор-N-циклопропилметил-3-циннолинкарбоксид (формула I,  $R_1 = CONR_6R_7$ ,  $R_2 = R_3 = R_6$ ,  $R_4$ -хлор,  $R_5$ -бутил,  $R_7$ -циклопропилметил).

Следуя методике примера 46.а, но заменяя пропиламид на (аминометил)циклопропан, получают указанное соединение с выходом 42% после перекристаллизации из смеси диэтилового эфира и гексана: т.пл. 160,5-162,5°C.

Спектр ПМР (в дейтерохлороформе, только характеристические пики), ч./млн: 0,30 (мультиплет, 2H), 0,59 (м, 2H), 0,98 (триплет, 3H), 7,63 (широкий синглет, 2H).

Вычислено: С 61,35; Н 6,36; N 16,83.

35  $C_{17}H_{24}N_4COI$

Найдено: С 61,50; Н 6,41;

N 16,87.

Пример 48.

а) 4-Амино-7-хлор-N-8-дипропил-3-циннолинкарбоксамид (формула I,  $R_1 = CONR_6R_7$ ,  $R_2 = R_3 = R_6 = H$ ,  $R_4$ -хлор,  $R_5 = R_7$ -пропил).

Следуя методике примера 46.а, но заменяя 4-амино-8-бутил-7-хлор-3-циннолинкарбоновую кислоту на 4-амино-7-хлор-8-пропил-3-циннолинкарбоновую кислоту, получают указанное соединение в виде не совсем белого твердого вещества, выход 75%.

При перекристаллизации из толуола получают аналитически чистые белые кристаллы с т.пл. 167,5-168,5°C.

Спектр ПМР (в дейтерохлороформе, только характеристические пики), ч./млн: 1,03 (триплет, 3H), 1,10 (триплет, 3H), 7,63 (широкий синглет).

Вычислено: С 58,73; Н 6,24;  
N 18,26.

$C_{15}H_{19}N_4OCl$

Найдено: С 58,88; Н 6,26;  
N 18,31.

8) 3-Хлор-N-(2,2-диметилпропиони-  
нил)-2-пропиланилин.

Следуя методике примера 46.б, но  
заменяя иодпропан на иодэтан, полу-  
чают указанное соединение с выходом  
73%. Этот материал пригоден для  
последующей стадии без дополнитель-  
ной очистки.

б) 3-Хлор-2-пропиланилин гидро-  
хлорид (формула XI,  $R_2=R_3=H$ ,  $R_4$ -хлор,  
 $R_5$ -пропил).

Следуя методике примера 46.2, но  
заменяя 2-бутил-3-хлор-N-(2,2-дими-  
тилпропиониланилин) на 3-хлор-N-  
-(2,2-диметилпропионил)-2-пропилани-  
лин, получают указанное соединение  
с выходом 73%, т.пл. 185-190°C.

Вычислено: С 52,45; Н 6,36;  
N 6,80.

$C_9H_{12}NCl \cdot HCl$

Найдено: С 52,80; Н 6,10; N 6,81.

2-(3-Хлор-2-пропилфенил)гидразоно-  
-2-цианоацетамид (формула X,  $R_2=R_5=H$ ,  
 $R_4$ -хлор,  $R_5$ -пропил).

Следуя методике примера 46.г, но  
заменяя 2-бутил-3-хлоранилин гидро-  
хлорид на 3-хлор-2-пропиланилин гид-  
рохлорид, получают указанное соеди-  
нение в виде смеси (Е)- и (Z)-изо-  
меров с выходом 97%, т.пл. 175-182°C.

Вычислено: С 54,44; Н 4,95;  
N 21,17.

$C_{12}H_{13}N_4OCl$

Найдено: С 54,35; Н 5,03;  
N 21,60.

2) 4-Амино-7-хлор-8-пропил-3-цин-  
нолинкарбоксамид (формула IX,  $R_2=$   
 $=R_3=H$ ,  $R_4$ -хлор,  $R_5$ -пропил).

Следуя методике примера 46.е, но  
заменяя 2-[(2-бутил-3-хлорфенил)  
гидразоно]-2-цианоацетамид на 2-[(3-  
хлор-2-пропилфенил)гидразоно]-2-  
-цианоацетамид, получают указанное  
соединение с выходом 89%, т.пл.  
252-254°C.

Вычислено: С 54,44; Н 4,95;  
N 21,17.

$C_{12}H_{13}N_4OCl$

Найдено: С 54,65; Н 5,20;  
N 21,08.

9) 4-Амино-7-хлор-8-пропил-3-  
-циннолинкарбоновая кислота (форму-

ла VI,  $R_2=R_3=H$ ,  $R_4$ -хлор,  $R_5$ -пропил,  
 $\Delta=COOH$ ).

Следуя методике примера 46.ж, но  
заменяя 4-амино-8-бутил-7-хлор-3-  
-циннолинкарбоксамид на 4-амино-7-  
-хлор-8-пропил-3-циннолинкарбоксамид,  
получают указанное соединение с выхо-  
дом 86%, т.пл. 209-212°C.

Пример 49. 4-Амино-7-хлор-  
-N-циклопропилметил-8-пропил-3-цин-  
нолинкарбоксамид (формула I,  $R_1=$   
 $=CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_6=H$ ,  $R_4$ -хлор,  $R_5$ -  
пропил,  $R_7$ -циклопропилметил).

Следуя методике примера 48.а, но  
заменяя пропиламин на (аминометил)  
циклопропан, получают указанное со-  
единение с выходом 65%. При перекрис-  
таллизации из толуола получают ана-  
литически чистый образец с т.пл.  
176-178°C.

Вычислено: С 60,28; Н 6,01;  
N 17,57.

$C_{16}H_{19}N_4OCl$

Найдено: С 60,49; Н 6,02;  
N 17,64.

Примеры 50-80. Используя  
методу примера 1.а-2 или 14, были  
получены соединения формулы I, где  
 $R_1=CONR_6R_7$ , (исходный 2-пропениламин  
указанных примеров заменен на амин  
формулы  $HNR_6R_7$ ), где  $R_6$  и  $R_7$  опреде-  
лены в табл. 5.

Т.пл. продукта примера 75 дана  
как т.пл. его гидрохлоридной соли 3/4  
гидрата, примера 77 - как т.пл. гидро-  
хлоридной соли моногидрата.

Растворители, используемые при  
перекристаллизации соединений сле-  
дующие: в примерах 50 и 70 - этил-  
ацетат/гексан (1:1), в примерах 51,  
65-67, 69, 74, 75 - толуол/гексан,  
в примерах 52, 53, 56, 63, 64 - этилаце-  
тат, в примерах 55, 71 и 72 - мета-  
нол/вода, в примерах 58-62, 68, 73  
и 79 - толуол, в примере 80 - ди-  
этиловый эфир/гексан.

Пример 81. 4-Амино-8-цикло-  
пропил-N-пропил-3-циннолинкарбокс-  
амид (формула I,  $R_1=CONR_6R_7$ ,  $R_2=$   
 $=R_3=R_4=R_6=H$ ,  $R_5$ -циклопропил,  $R_7$ -про-  
пил).

Следуя методике примера 90, но  
заменяя 1-бром-3-пентинна циклопро-  
пилбромид, получают указанное соеди-  
нение с выходом 88%. Аналитически  
чистый образец получают путем пере-  
кристаллизации из толуола, т.пл.  
153-155°C.

Спектр ПМР (в дейтерохлороформе, только характеристические пики), ч./млн.: 0,90 (мультиплет, 2H), 1,03 (триплет, 3H), 1,23 (м. 2H), 3,37 (м. 1H), 3,49 (дублет триплетов, 2H), 8,60 (шир. т., способный к обмену, 1H).

Вычислено: C 66,65; H 6,71;  
N 20,72.

$C_{15}H_{18}N_4O$

Найдено: C 66,80; H 6,69;  
N 20,73.

Пример 82. 4-Амино-8-фенил-N-пропил-3-циннолинкарбоксамид (формула I,  $R_1 = CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=R_5=H$ ,  $R_6=H$ ,  $R_7=H$ ).

Следуя методике примера 90, но заменяя раствор 3-пентинилмагнийбромида в тетрагидрофуране на промышленно доступный раствор фенилмагнийхлорида в тетрагидрофуране, получают указанное в заготовке соединение с выходом 69% в виде белого твердого вещества. Аналитически чистый образец готовят путем перекристаллизации из смеси толуола и гексана: полученные белые кристаллы имеют т.пл. 115–117°C и содержат 1/10 эквивалента остаточного толуола даже после высушивания в вакууме. Спектр ПМР (в дейтерохлороформе, только характеристические пики) ч./млн.: 1,00 (триплет, 3H), 3,46 (дублет триплетов, 2H), 7,40–7,54 (мультиплет, 3H), 7,68–7,88 (м. 5H), 8,60 (шир. т., способный к обмену, 1H).

Вычислено: C 71,17; H 6,00;  
N 17,75.

$C_{18}H_{18}N_4O \cdot 1/10$  толуола

Найдено: C 71,30; H 6,04;  
N 17,65.

Пример 83. 4-Амино-8-фенилметил-N-пропил-3-циннолинкарбоксамид (формула I,  $R_1 = CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=R_5=H$ ,  $R_6=H$ ,  $R_7=H$ ).

Следуя методике примера 80, но заменяя раствор 3-пентинилмагнийбромида в тетрагидрофуране на промышленно доступный раствор бензилмагнийхлорида в тетрагидрофуране, получают указанное соединение с выходом 47%. Аналитически чистый образец готовят путем перекристаллизации из смеси толуола и гексана. Получают белые кристаллы с т.пл. 176–177°C, которые содержат 1/10 эквивалента толуола даже после высушивания в вакууме. Спектр ПМР (в дейтерохлоро-

форме, только характеристические пики), ч./млн.: 1,03 (триплет, 3H), 3,48 (дублет триплет, 2H), 4,83 (синглет, 2H), 8,58 (широкий триплет, способный к обмену, 1H).

Вычислено: C 71,79; H 6,36;  
N 16,99.

$C_{19}H_{20}N_4O \cdot 1/10$  толуола.

Найдено: C 71,93; H 6,39;  
N 16,99.

Пример 84. 4-Амино-8-циклопентилметил-N-пропил-3-циннолинкарбоксамидгидрохлоридмоногидрат (формула I,  $R_1 = CONR_6R_7$ ,  $R_2=R_3=R_4=R_5=H$ ,  $R_6=H$ ,  $R_7=H$ ).

Следуя методике примера 80, но заменяя 1-бром-3-пентил на (бромметил)циклопентан, получают с выходом 16% указанное соединение в форме свободного основания в виде белого твердого вещества. Часть этого материала растворяют в диэтиловом эфире и раствор обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода до прекращения образования осадка. Этот осадок собирают и высушивают в вакууме, получая аналитически чистый образец вещества в виде белого порошка с т.пл. 210–214°C. Спектр ПМР (в дейтеродиметилсульфоксиде, только характеристические пики), ч./млн.: 0,92 (триплет, 3H), 3,22 (дублет, 2H), 3,33 (дублет триплетов, 2H), 8,98 (шир. триплет, способный к обмену, 1H).

Вычислено: C 58,93; H 7,42;  
N 15,27.

$C_{18}H_{24}N_4O \cdot HCl \cdot H_2O$

Найдено: C 59,94; H 7,25;  
N 15,24.

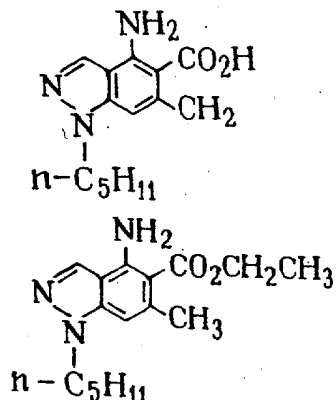
(Бромметил)циклопентан получают по следующей методике. Раствор промышленно доступного циклопентанметанола (20 г) в осушенном пиридине (220 мл) перемешивают при 0°C, в то время как добавляют 42 г 4-толуолсульфонилхлорида. Эту смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и затем выдерживают в течение ночи при 4°C без перемешивания. Затем смесь выпивают в воду и продукт экстрагируют дихлорметаном. Дихлорметановый экстракт промывают раствором хлористоводородной кислоты (10 мас.об.%-ный HCl), водой, раствором в указанной последовательности и затем высушивают сульфатом магния

и выпаривают. Таким образом, получают целевое промежуточное соединение — циклопентилметилловый эфир (4-метилфенил) сульфокислоты (44,42 г, выход 87%) в виде прозрачного масла. Этот материал без дополнительной очистки растворяют в осушенном диметилформамиде (175 мл). Затем при перемешивании добавляют 45,5 г бромида лития. Смесь нагревают до 45°C в течение трех часов и затем охлаждают до комнатной температуры. Затем смесь разбавляют пентаном (800 мл) и промывают водой (800 мл).

Водный слой экстрагируют дополнительным количеством пентана (200 мл) и выливают. Объединенные пентановые фазы промывают водой (100 мл) и рассолом (200 мл) в такой последовательности и затем высушивают сульфатом магния. Растворитель отгоняют при атмосферном давлении и остаток затем перегоняют в вакууме. Целевой (бромметил) циклопентан получают с выходом 83% (23,64 г) в виде бесцветного подвижного масла, перегоняют его при 54–55°C и давлении 2 кПа (15 мм рт.ст.).

Результаты биологических испытаний (S.S.D испытаний на индуцирование шоком подавление потребности в питье у крыс, а также F.N.B испытаний на связывание флунитразепама) приведены в табл. 6.

Поскольку отсутствуют какие-либо структурные аналоги, обладающие анксиолитической активностью, в качестве сравнения использованы известные препараты на основе соединений формул



(SSD неактивно при дозах 50 мг/кг парентерально и 50 мг/кг внутрибрюшинно, FNB неактивно при дозах до

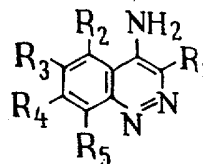
500 мМ, SSD 50 мг/кг, FNB 130 нМ), которые были испытаны на SSD и FNB по приведенной методике.

Согласно приведенным данным, соединения проявляют великолепную активность при SSD испытаниях при дозе 50 мг/кг, и при FNB испытаниях, т.е. ингибирующей концентрации IC<sub>50</sub>, при которой соединение демонстрирует 50% или больше замещение связывания специфического (3H) флунитразепама при испытываемых концентрациях порядка 50 нМ и ниже.

Что касается токсичности, то предложенные соединения при испытываемых дозах таковой не проявляли и их можно отнести к категории мало токсичных.

## Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производного цинолина общей формулы

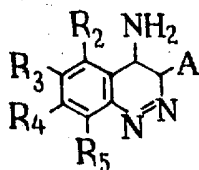


где R<sub>1</sub> —  $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—NR}_6\text{R}_7$ ;

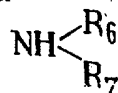
R<sub>2</sub>–R<sub>5</sub> — одинаковые или различные, каждый водород, C<sub>1</sub>–C<sub>5</sub>-алкил, бутенил, пентинил, циклопентил, циклопропил, циклопентилметил, бензил, фенил, галоген, метокси-группа, гидроксипропил,

R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> — одинаковые или различные, каждый водород при условии, что R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> оба не могут быть водородом одновременно, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-алкил, пропенил, C<sub>3</sub>–C<sub>4</sub>-алкинил, фенил, бензил, циклобутилметил, циклопропилметил, тиенил, 4,5-дигидротиазол-2-ил, гидроксипропил, фторэтил, имеющий по крайней мере один атом фтора при условии, что нет атома фтора или углерода, связанного с азотом, или R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub>

вместе образуют пиррольную, пирролидиную, пиперидиновую, морфолиновую группу, или его кислотно-аддитивных солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где А - остаток карбоновой кислоты, подвергают взаимодействию с амином общей формулы



где R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> имеют указанные значения, с выделением целевого продукта в виде основания или взаимодействием полученного основания с кислотой и выделением целевого продукта в виде фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

Таблица 1

| Пример | R <sub>6</sub>  | R <sub>7</sub>                | Выход, % | Точка плавления, °С<br>растворитель  | Формула                                                                  | Вычислено |      |       | Найдено |      |       |
|--------|-----------------|-------------------------------|----------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|------|-------|---------|------|-------|
|        |                 |                               |          |                                      |                                                                          | С         | Н    | Н     | С       | Н    | Н     |
| 2*     | CH <sub>3</sub> | 2-Пропенил                    | 58       | 77-79;<br>толуол/гексан              | C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O                         | 69,20     | 7,44 | 17,93 | 69,60   | 7,74 | 18,00 |
| 3*     | CH <sub>3</sub> | 2-Пропинил                    | 30       | 107-108,5;<br>этилацетат/гексан      | C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O                         | 68,65     | 7,14 | 18,05 | 69,77   | 7,28 | 17,98 |
| 4*     | CH <sub>3</sub> | Пропил                        | 66       | 75,5-79;<br>этиловый эфир/гексан     | C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O                         | 68,76     | 8,33 | 17,82 | 68,68   | 8,28 | 17,82 |
| 5*     | H               | Этил                          | 47       | 107-109;<br>этиловый эфир/гексан     | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O                         | 67,10     | 7,74 | 19,56 | 67,34   | 8,00 | 19,51 |
| 6      | H               | Бутил                         | 80       | 120-121,5;<br>толуол/гексан          | C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O                         | 68,76     | 8,33 | 17,81 | 68,60   | 8,30 | 17,67 |
| 7*     | H               | 2,2,2-Три-<br>фторэтил        | 42       | 130-133;<br>толуол                   | C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> OF <sub>3</sub>           | 53,63     | 5,91 | 15,63 | 53,58   | 5,57 | 15,43 |
| 8      | H               | Фенилметил                    | 60       | 128-130;<br>толуол/гексан            | C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O                         | 72,39     | 6,94 | 16,07 | 72,36   | 7,04 | 16,18 |
| 9*     | H               | Фенил                         | 40       | 170-171;<br>толуол/гексан            | C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O                         | 71,83     | 6,63 | 16,75 | 71,97   | 6,55 | 16,88 |
| 10*    | H               | 2-Бутинил                     | 50       | 117-118,5;<br>этилацетат/гексан      | C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O                         | 69,65     | 7,14 | 18,05 | 69,40   | 7,16 | 17,69 |
| 11     | H               | 2-Гидрокси-<br>пропил         | 60       | 111-112;<br>толуол                   | C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>            | 64,53     | 7,64 | 17,71 | 64,40   | 7,60 | 17,68 |
| 12     | H               | 2-(4,5-Дигидро-<br>ротинозил) | 53       | 211-212;<br>этилацетат               | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O                         | 59,45     | 6,16 | 20,39 | 59,39   | 6,13 | 20,07 |
| 13     | H               | 2-Пропинил                    | 59       | 127,5-129,5;<br>этиловый эфир/гексан | C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O<br>1/3 H <sub>2</sub> O | 67,53     | 6,89 | 18,53 | 67,47   | 6,98 | 18,52 |

Пример 2. После добавления амина температура реакции повышалась до 50°C.

Пример 3. После добавления амина температура реакции повышалась до 40°C, время реакции 3 ч.

Пример 4. Время реакции 16 ч.

Пример 5. При барботировании газообразного амина через смесь температура реакции понижалась до 0°C.

Пример 7. Время реакции 80 ч.

Пример 9. После добавления амина температура реакции повышалась до 80°C, время реакции 12 ч.

Пример 10. 2-Бутиниланин получали по известному методу.

Таблица 2

| Пример | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub>        | Выход, % | Т.пл., °С<br>Растворитель<br>перекристал. | Формула                                          | Вычислено |      |       | Найдено |      |       |
|--------|----------------|-----------------------|----------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------|------|-------|---------|------|-------|
|        |                |                       |          |                                           |                                                  | С         | Н    | Н     | С       | Н    | Н     |
| 18     | H              | Пропил                | 63       | 112-113;<br>толуол/гексан                 | C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O | 67,11     | 7,74 | 19,56 | 67,22   | 7,88 | 19,68 |
| 19     | H              | Бутил                 | 59       | 121-122;<br>толуол/гексан                 | C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O | 67,97     | 8,05 | 18,65 | 68,04   | 8,20 | 18,66 |
| 20     | H              | Циклопропил-<br>метил | 73       | 123,5-125;<br>толуол/гексан               | C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O | 68,43     | 7,43 | 18,78 | 68,69   | 7,41 | 18,73 |
| 21     | H              | Пропаргил             | 57       | 159-160;<br>толуол/гексан                 | C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O | 68,06     | 6,43 | 19,84 | 68,32   | 6,38 | 19,77 |
| 22     | H              | Этил                  | 56       | 129-130;<br>толуол/гексан                 | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O | 66,15     | 7,40 | 20,57 | 66,06   | 7,40 | 20,46 |

Примечание. При пропускании газообразного амина через реакционную смесь температура реакции понижалась до 0°C.

Т а б л и ц а 3

| Пример | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub>        | Выход, % | Т.пл., °C<br>Растворитель<br>перекристал.            | Формула                                          | Вычислено |      |       | Найдено |      |       |
|--------|----------------|-----------------------|----------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------|------|-------|---------|------|-------|
|        |                |                       |          |                                                      |                                                  | С         | Н    | N     | С       | Н    | N     |
| 24     | Н              | Пропил                | 70       | 117,5-119;<br>этиловый<br>эфир/гексан                | C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O | 66,15     | 7,40 | 20,57 | 66,20   | 7,32 | 20,57 |
| 25     | Н              | Бутил                 | 68       | 117-119;<br>толуол/гексан                            | C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O | 67,11     | 7,74 | 19,56 | 67,21   | 7,79 | 19,65 |
| 26     | Н              | Циклопропил-<br>метил | 68       | 121-122,5<br>толуол/гексан                           | C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O | 67,58     | 7,09 | 19,70 | 67,55   | 6,98 | 19,58 |
| 27     | Н              | Пропаргил             | 66       | 145-149;<br>толуол                                   | C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O | 67,15     | 6,01 | 20,88 | 66,86   | 6,28 | 20,64 |
| 28*    | Н              | Этил                  | 41       | 139-140;<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , гексан | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O | 65,09     | 7,02 | 21,69 | 65,29   | 7,13 | 21,47 |

П р и м е ч а н и е. При пропускании через реакционную смесь газообразного амина температура реакции понижалась до 0°C.

Т а б л и ц а 4

| Пример | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub>  | Выход,<br>% | Т.пл., °C<br>(раствори-<br>тель пере-<br>кристалли-<br>зации) | Формула                                                         | Вычислено (найденно) |                |                  |
|--------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|------------------|
|        |                |                |                |                 |             |                                                               |                                                                 | С                    | Н              | N                |
| 43*    | Н              | Cl             | Н              | Cl              | 28          | 228-228,5<br>(этилацетат)                                     | C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OCl <sub>2</sub> | 48,18<br>(48,30)     | 4,04<br>(4,25) | 18,73<br>(18,66) |
| 44*    | Cl             | Н              | Н              | Cl              | 42          | 134-134,5<br>(этилацетат<br>гексан)                           | C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OCl <sub>2</sub> | 48,18<br>(48,22)     | 4,04<br>(4,08) | 18,73<br>(18,76) |
| 45     | Н              | Н              | Cl             | CH <sub>3</sub> | 83          | 231-231,5<br>(этилацетат)                                     | C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> OCl              | 56,02<br>(56,06)     | 5,42<br>(5,37) | 20,10<br>(19,86) |

\* Пример 43 - температура реакции повышена до температуры кипения растворителя, время реакции увеличено до 8 ч.

Пример 44 - температура реакции повышена до температуры кипения растворителя, время реакции увеличено до 28,5 ч.

Т а б л и ц а 5

| При-<br>мер | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub>       | R <sub>7</sub> | Т.пл., °C   |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|----------------|-------------|
| 1           | 2              | 3              | 4              | 5              | 6                    | 7              | 8           |
| 50          | Н              | Н              | Н              | Cl             | 2-Пропенил           | Н              | 244-246     |
| 51          | Н              | Н              | Н              | Пентил         | Циклопропил<br>метил | Н              | 125-126     |
| 52          | Н              | Н              | Н              | Cl             | Пропил               | Н              | 221-222,5   |
| 53          | Н              | Н              | Cl             | Cl             | "                    | Н              | 269-270     |
| 54          | Н              | Н              | Н              | В              | "                    | Н              | 207-208     |
| 55          | Н              | Н              | Н              | I              | "                    | Н              | 191-194     |
| 56          | Н              | Н              | Н              | Г              | "                    | Н              | 242,5-243,5 |
| 57          | Н              | OMe            | Н              | Н              | "                    | Н              | 189,5-191   |
| 58          | Н              | Н              | Me             | Н              | "                    | Н              | 206-208     |
| 59          | Н              | Н              | OMe            | Н              | "                    | Н              | 248-249     |
| 60          | Н              | Н              | Н              | OMe            | "                    | Н              | 228-229     |
| 61          | Н              | Н              | Н              | Me             | "                    | Н              | 166,5-168   |
| 62          | Н              | Н              | Н              | Е              | "                    | Н              | 135-136,5   |
| 63          | Н              | Cl             | Н              | Н              | "                    | Н              | 254,5-255   |
| 64          | Н              | Н              | Cl             | Н              | "                    | Н              | 251-252,5   |
| 65          | Н              | Н              | Пентил         | Н              | "                    | Н              | 173-174,5   |
| 66          | Н              | Н              | Н              | Пентил         | "                    | Н              | 123-125     |
| 67          | Н              | Бутил          | Н              | Н              | "                    | Н              | 172,5-174   |
| 68          | Н              | Н              | Н              | Н              | "                    | Н              | 185,5-187   |

| 1  | 2 | 3 | 4 | 5                     | 6  | 7 | 8           |
|----|---|---|---|-----------------------|----|---|-------------|
| 69 | Н | Н | Н | Бутил                 | —" | Н | 111-112,5   |
| 70 | Н | Н | Н | Пропил                | —" | Н | 117,5-118   |
| 71 | Н | Н | Н | І                     | —" | Н | 196,5-197,5 |
| 72 | Н | Н | Н | 3-Пенти-<br>нил       | —" | Н | 119-120,5   |
| 73 | Н | Н | Н | Циклопро-<br>пил      | —" | Н | 153-155     |
| 74 | Н | Н | Н | Фенил                 | —" | Н | 115-117     |
| 75 | Н | Н | Н | Бензил                | —" | Н | 176-177     |
| 76 | Н | Н | Н | 3-Метил-<br>бутил     | —" | Н | 209-210     |
| 77 | Н | Н | Н | 2-Метил-<br>пропил    | —" | Н | 209-214     |
| 78 | Н | Н | Н | Циклопен-<br>тилметил | —" | Н | 210-214     |
| 79 | Н | Н | Н | 3-Бутенил             | —" | Н | 116-117,5   |
| 80 | Н | Н | Н | 3-Гидрок-<br>сIBUTИЛ  | —" | Н | 123-124     |

Т а б л и ц а 6 25

| Пример | S.S.D<br>(доза 50 мг/кг) | F.N.B<br>IC <sub>50</sub> (нм) | 1  | 2  | 3          |
|--------|--------------------------|--------------------------------|----|----|------------|
| 1      | 2                        | 3                              |    |    |            |
| 1      | 0,78 p.o.                | 0,37                           | 30 | 29 | 0,78 p.o.  |
| 2      | 3,125 p.o.               | 226                            |    | 30 | 3,125 p.o. |
| 3      | 3,125 p.o.               | 436                            |    | 31 | 0,78 p.o.  |
| 4      | 12,5 p.o.                | 500                            |    | 32 | 0,78 p.o.  |
| 5      | 3,125 p.o.               | 1,1                            | 35 | 33 | 0,78 p.o.  |
| 6      | 1,56 p.o.                | 2,0                            |    | 34 | 0,78 p.o.  |
| 7      | 12,5 p.o.                | 27                             |    | 35 | 0,78 p.o.  |
| 8      | 25,1 p.o.                | 8,4                            |    | 36 | 6,25 p.o.  |
| 9      | 50 p.o.                  | 500                            |    | 37 | 0,78 p.o.  |
| 10     | 3,125 p.o.               | 2,58                           | 40 | 38 | 3,125 p.o. |
| 11     | 6,25 p.o.                | 7,3                            |    | 39 | 6,25 p.o.  |
| 12     | 50 p.                    | 500                            |    | 40 | 1,56 p.o.  |
| 13     | 1,56 p.o.                | 1,5                            |    | 41 | 12,5 p.    |
| 14     | 0,78 p.o.                | 0,37                           | 45 | 42 | 25 p.o.    |
| 15     | 1,56 p.o.                | 1,5                            |    | 43 | 50 p.      |
| 16     | 12,5 p.o.                | 500                            |    | 44 | 12,5 p.    |
| 17     | 0,78 p.o.                | 0,53                           |    | 45 | 25 p.o.    |
| 18     | 1,56 p.o.                | 0,92                           |    | 46 | 25 p.      |
| 19     | 1,56 p.o.                | 0,51                           | 50 | 47 | 25 p.o.    |
| 20     | 0,78 p.o.                | 0,34                           |    | 48 | 3,125 p.o. |
| 21     | 2,125 p.o.               | 0,86                           |    | 49 | 1,56 p.o.  |
| 22     | 3,125 p.o.               | 0,69                           |    | 50 | 50 p.o.    |
| 23     | 3,125 p.o.               | 1,6                            |    | 51 | 1,56 p.o.  |
| 24     | 0,78 p.o.                | 0,73                           | 55 | 52 | 12,5 p.o.  |
| 25     | 6,25 p.o.                | 3,7                            |    | 53 | 25 p.o.    |
| 26     | 0,78 p.o.                | 0,73                           |    | 54 | 25 p.o.    |
| 27     | 25 p.                    | 2,4                            |    | 55 | 50 p.o.    |
| 28     | 3,125 p.o.               | 1,1                            |    | 56 | 25 p.o.    |
|        |                          |                                |    | 57 | 25 p.      |
|        |                          |                                |    | 58 | 50 p.o.    |

Продолжение табл.6

Продолжение табл.6

| 1  | 2          | 3    | 1                                                                                                      | 2          | 3    |
|----|------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|
| 59 | 50 р.о.    | 113  | 74                                                                                                     | 50 р.      | 0,50 |
| 60 | 50 р.о.    | 97   | 75                                                                                                     | 3,125 р.о. | 0,41 |
| 61 | 25 р.      | 28   | 76                                                                                                     | 0,78 р.о.  | 0,39 |
| 62 | 25 р.о.    | 9,0  | 77                                                                                                     | 50 р.о.    | 0,26 |
| 63 | 50 р.      | 500  | 78                                                                                                     | 0,78 р.о.  | 0,16 |
| 64 | 50 р.      | 34   | 79                                                                                                     | 12,5 р.о.  | 0,69 |
| 65 | 50 р.о.    | 195  | 80                                                                                                     | 25 р.о.    | 2,0  |
| 66 | 3,125 р.о. | 0,68 | П р и м е ч а н и е: р.о. - введение<br>через<br>рот,<br>р. - внутри-<br>брюшин-<br>ное вве-<br>дение. |            |      |
| 67 | 50 р.о.    | 500  |                                                                                                        |            |      |
| 68 | 50 р.      | 67   |                                                                                                        |            |      |
| 69 | 1,56 р.о.  | 0,92 |                                                                                                        |            |      |
| 70 | 0,78 р.о.  | 0,73 |                                                                                                        |            |      |
| 71 | 50 р.о.    | 5,4  |                                                                                                        |            |      |
| 72 | 3,125 р.о. | 4,8  |                                                                                                        |            |      |
| 73 | 12,5 р.о.  | 4,4  |                                                                                                        |            |      |

Редактор В.Данко      Составитель Г.Жукова      Корректор М.Максимишинец  
 Техред Л.Олийник  
 Заказ 4714/58      Тираж 352      Подписное  
 ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5  
 Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101